

**Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Kognitive Neurologie
Ärztlicher Direktor : Professor Dr. P. Thier**

**In Zusammenarbeit mit dem
Max-Planck-Institut für
Biologische Kybernetik
Tübingen**

**Der Einfluß der Stromrichtung auf
motorische und visuelle Schwellen der
transkraniellen Magnetstimulation**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Sandra Christine Beck,
aus
Rottweil a.N.
2003**

Dekan : Professor Dr. C. D. Claussen
1. Berichtstatter : Professor Dr. P. Thier
2. Berichtstatter : Privatdozent Dr. U. Klose

Inhaltsverzeichnis

<u>1. Einleitung</u>	S. 5
<u>2. Material und Methoden</u>	
2.1. Versuchspersonen	S.17
2.2. Positionierungsanlage	S.18
2.3. Bestimmung der motorischen Schwellen	
2.3.1. Aufbau des Experiments	S.19
2.3.2. Spulenposition	S.20
2.3.3. Stromrichtungen	S.21
2.3.4. Verfahren der Schwellenbestimmung	S.22
2.3.5. Auswertung der Daten	S.23
2.3.6. Normierung und Statistik	S.24
2.4. Bestimmung der Wahrnehmungsschwellen für Phosphene	
2.4.1. Aufbau des Experiments	S.25
2.4.2. Spulenposition	S.27
2.4.3. Stromrichtung	S.28
2.4.4. Verfahren der Schwellenbestimmung	S.29
2.4.5. Auswertung der Daten	S.30
2.4.6. Normierung und Statistik	S.30
2.5. Bestimmung des Abstands der Spule von der Kortexoberfläche	S.31
<u>3. Ergebnisse</u>	
3.1. Motorische Schwellen	
3.1.1. Bestimmung der motorischen Schwellen	S.33
3.1.2. Reproduktion der motorischen Schwellen	S.37
3.2. Phosphenschwellen	
3.2.1. Phänomenologie der Phosphene	S.40
3.2.2. Phosphenschwellenbestimmung bei verschiedenen Stromrichtungen	S.41
3.2.3. Bestimmung der Phosphenschwellen	S.42
3.2.4. Reproduktion der Phosphenschwellen	S.47
3.2.5. Phosphenschwellenmessung bei verschiedenen Hintergrundluminanzen	S.50
3.2.6. Positionen, an denen die Phosphenschwellen bestimmt wurden	S.52
3.3. Vergleich motorische und visuelle Schwellenwerte	S.56
3.4. Vergleich der Schwellenwerte mit dem Abstand der Spule vom stimulierten Kortexareal	S.60
<u>4. Diskussion</u>	S.63
<u>5. Zusammenfassung</u>	S.83
<u>6. Literaturverzeichnis</u>	S.85
<u>7. Abkürzungsverzeichnis</u>	S.94

1. Einleitung

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist eine neue Technik der Neurowissenschaft, die sich als nützliches Werkzeug zur Erforschung der Hirnfunktion erwiesen hat. Das Prinzip der TMS beruht auf elektromagnetischer Induktion. Eine stromdurchflossene Spule induziert im Gehirn einen Strom, der für kurze Zeit kortikale Areale unter der Spule erregen oder inhibieren kann (Barker et al., 1985). Durch Stimulation verschiedener Gehirnregionen entstehen dadurch sog. „Positiv-“ und „Negativphänomene“, entsprechend der Funktion der jeweiligen Kortexareale. Zu den Positivphänomenen zählt man zum Beispiel die Phosphene (Lichtwahrnehmungen, s. S.11 „Position der Phosphene im Gesichtsfeld“ und Abschnitt 3.2.1. „Phänomenologie der Phosphene“), die bei okzipitaler Stimulation auslösbar sind oder Muskelzuckungen, die durch Stimulation über den motorischen Kortexarealen entstehen. Als Negativphänomene sind im visuellen System auslösbare Skotome und im motorischen System eine Unterbrechung der willkürlichen Muskelinnervation („silent period“) nach einer motorischen Entladung zu bezeichnen (Hallett et al., 2000).

Die Geschichte der TMS

Magnet- und Elektrostimulation sind eng miteinander verwandt und haben sich gemeinsam entwickelt. Es ist schon lange bekannt, dass man mit sich ändernden Magnetfeldern biologische Strukturen reizen kann. Die ersten Berichte über elektromagnetische Stimulation bei Menschen stammen aus der Mitte des achtzehnten Jahrhunderts, als Charles LeRoy (1755) versuchte, einem Erblindeten das Sehvermögen zurückzugeben, indem er einen Kondensator mit einer Kapazität von ca. 1nF an zwei jeweils über den Augen und eine okzipital befestigte Elektroden anschloss und kurze, starke Stromstöße applizierte. Tatsächlich nahm der Patient auch Lichtblitze, sog. Phosphene, wahr. Die Stromapplikation führte jedoch nicht zur Wiederherstellung seiner Sehfähigkeit. Im späten neunzehnten Jahrhundert berichtete Arsène d'Arsonval (1896) über die Wahrnehmung eines Lichtblitzes, als er seinen Kopf in das Feld eines großen Transformators hielt.

Die Technik der Applikation von elektromagnetischen Feldern wurde immer weiter entwickelt und erforscht (Bickford und Fremming, 1965). Die dabei verwendeten Spulen

waren meist sehr großflächig (sog. Helmholtz-Spulen). Dementsprechend erzeugten sie auch große Magnetfelder, die nicht eindeutig fokussiert werden konnten. So wurde meist der ganze Schädel der Versuchsperson dem Feld ausgesetzt. Die Retina stellt mit ihrer großen Dichte an Neuronen eine gut zugängliche Struktur des menschlichen Körpers mit sehr niedrigen Erregbarkeitsschwellen dar. Man geht deswegen davon aus, dass die bis 1985 beschriebenen „Lichtblitze“ alle retinalen Ursprungs waren. Es wird wesentlich weniger Energie benötigt, um retinale Lichtblitze auszulösen, als für kortikale Stimulation notwendig ist. Um dies zu unterscheiden, kann man während der Stimulation einen konstanten, andauernden Druck auf den Augapfel ausüben und so eine temporäre Ischämie der Netzhaut erzeugen, die die neuronale Weiterleitung und die Wahrnehmung von Phosphenen unterdrückt (Marg, 1991).

Erst vor ungefähr zwanzig Jahren gelang es Merton und Morton (1980) durch kurze, starke Strompulse über kutane Elektroden das intakte Gehirn bei nicht eröffneter Schädelkalotte zu stimulieren. Sie waren die Ersten, die mit Hilfe der Elektrostimulation die Hirnfunktion von außen direkt beeinflussen konnten.

Fünf Jahre später konnten Barker et al. (1985) mit einem neu entwickelten, sehr leistungsfähigen Magnetstimulationsgerät erstmals zeigen, dass es auch mit Magnetfeldimpulsen möglich war, ohne Eröffnung des Schädels, umschriebene Bereiche des Kortex zu erregen und so Muskelzuckungen und Lichtwahrnehmungen auszulösen. Das war der Beginn einer völlig neuen Technik zur Erforschung der Hirnfunktion, der transkraniellen Magnetstimulation.

Phosphene, Elektrostimulation

Phosphene (*griech. phos = Licht, phainein = zeigen*) sind Lichtwahrnehmungen, die durch andere Reize als Lichteinfall auf die Retina ausgelöst werden. Ein allgemein bekanntes Beispiel für Phosphene sind die Lichtwahrnehmungen, die man durch mechanischen Druck auf die Retina provozieren kann. Die Definition der Phosphene im engeren Sinne geht davon aus, dass der auslösende Stimulus bekannt ist. Manche Autoren ordnen dem Begriff aber auch die Lichtwahrnehmungen im Rahmen einer Migräneaura (sog. „Fortifikationen“) und Halluzinationen durch Drogenabusus (z.B. bei LSD) zu (Marg, 1991).

Mit Hilfe der Elektrostimulation konnten kortikale Phosphene durch Stimulation am freigelegten Gehirn (z.B. während Operationen der Neurochirurgie) direkt ausgelöst werden (Penfield und Rasmussen, 1950). Brindley und Lewin (1968) beschrieben die Provokation von Lichtwahrnehmungen bei erblindeten Patienten durch Implantation von Einzelelektroden auf die mediale Oberfläche des rechten okzipitalen Kortex. Jede Elektrode erzeugt an einer ganz bestimmten Stelle im Gesichtsfeld des Patienten einen Lichtblitz. Bei manchen Elektroden konnten auch mehrere Lichtflecke gleichzeitig wahrgenommen werden. Diese Lichtflecke wurden von den meisten Patienten als Punkte beschrieben, die, je weiter peripher sie im Gesichtsfeld lagen, immer mehr zu Strichen oder verschwommenen, wolkenähnlichen Flächen wurden. Die Lichtwahrnehmung dauerte immer nur so lange, wie der Strompuls appliziert wurde. Nach sehr starker, repetitiver Stimulation konnten die Lichtwahrnehmungen noch kurze Zeit länger (bis zu zwei Minuten) wahrnehmbar sein. Die Grundidee von Brindley und Lewin (1968) war, mit Hilfe der Elektrostimulation eine Prothese für das Auge zu konstruieren, die es blinden Personen ermöglichen sollte, einzelne Buchstaben zu lesen. Das gleiche Ziel verfolgten Schmidt et al. (1996). Sie bestimmten mit Hilfe der Elektrostimulation auch Phosphenschwellen, die allerdings über längere Zeit starken Schwankungen unterlagen. Dobelle et al. (2000) implantieren seit mehreren Jahren Elektroden auf visuelle Kortexareale von erblindeten Patienten. Manche der Patienten sind zwischenzeitlich mit Hilfe einer Kamera und einem Computer, der die Signale umwandelt und an die implantierten Elektroden weitergibt, in der Lage, sich in der Öffentlichkeit zurechtzufinden und selbständig zu bewegen.

Prinzip der Magnetstimulation

Die Wirkung der Magnetstimulation basiert auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion. Vereinfacht gesehen besteht jedes Stimulationsgerät aus einem Kondensator, der einen Aufladestromkreis und einen Entladestromkreis besitzt. Im Entladestromkreis befindet sich eine elektromagnetische Spule, die über dem zu stimulierenden Gebiet plaziert wird (kortikales Areal, peripherer Nerv). Durch den pulsformigen Entladestrom entsteht in der Spule ein Magnetfeld. Das Maximum dieses Magnetfeldes ist proportional zur Stromstärke und fällt mit zunehmendem Abstand von der Spule

quadratisch ab (Barker et al., 1987). Es breitet sich aus, ohne vom Gewebe abgeschwächt zu werden und induziert im Nervengewebe Ströme, die genau entgegengesetzt zum Strom in der Spule gerichtet sind, die sogenannten Induktionsströme (Barker et al. 1991). Ist das Magnetfeld stark und seine Änderung schnell genug (Auf- und Abbau innerhalb von wenigen hundert Mikrosekunden), können die induzierten Ströme in den Nervenzellen Aktionspotentiale auslösen. Dies führt dann zu den schon beschriebenen „Positiv-“ oder „Negativphänomenen“.

Bei *in vitro* Experimenten an peripheren Nerven zeigte sich, daß die Reizschwelle eines Nerven am geringsten ist, wenn der induzierte Strom parallel zum Verlauf des Nerven gerichtet ist (Maccabee et al., 1993). Dies stimmt mit dem theoretischen Modell nach Hodgkin und Huxley überein, das besagt, dass der Gradient des induzierten elektrischen Feldes, der parallel zum Nerven verläuft, den entscheidenden Faktor zur Auslösung einer Depolarisation darstellt (Roth und Basser, 1990). Man konnte außerdem zeigen, dass beim geradlinig unter der Spule verlaufenden Nerven die Erregung immer an der Stelle auftritt, an der, räumlich betrachtet, das negative Maximum der ersten Ableitung des magnetischen Feldes (sog. „negative going first spatial derivative“) liegt (Maccabee et al., 1993, Nagaradjan et al., 1997, Maccabee et al., 1998).

Bei den *in vitro* Experimenten fand man außerdem heraus, dass es sog. „low threshold sites“ gibt. Solche Stellen, die, wie ihr Name sagt, besonders niedrige Erregbarkeitsschwellen aufweisen, sind Biegungen des Nerven, Nervenenden und -verzweigungen. Liegt der Mittelpunkt der Spule näher als einen Spulenradius an einem solchen Punkt, tritt die neuronale Erregung dort auf und nicht, wie oben beschrieben, an der Stelle der größten Feldänderung (Maccabee et al., 1993; Nagaradjan et al., 1997).

Auch Pulsform und –periode haben Einfluß auf die neuronale Erregbarkeit. Polyphasische Pulse haben größere Wirkung als biphasische und diese wiederum als monophasische (McRobbie und Foster, 1983; Claus et al., 1990; Niehaus et al., 2000).

Die für periphere, geradlinig verlaufende Nerven aufgestellten Modelle sind jedoch nicht direkt auf das kortikale Netzwerk übertragbar, das mit seinen vielen Synapsen auf engem Raum, den bogenförmigen Nervenfaserverläufen und den vielen Verzweigungen der Neurone ein sehr inhomogenes Gewebe darstellt. Trotzdem gibt es viele Gemeinsamkeiten zwischen den Effekten von zentraler und peripherer Stimulation. Auch auf kortikaler Ebene erzeugen polyphasische Pulse größere Amplituden der erregten

Muskeln (sog. Summenmuskelaktionspotentiale, SMAP) als biphasische und diese wiederum haben eine größere Effektivität als monophasische (Claus et al., 1990; Niehaus et al., 2000; Kammer et al., 2001). Die kortikalen Latenzzeiten für SMAP von poly- und biphasischen Pulsen sind kürzer als bei monophasischen. Orthodrome, das bedeutet in der physiologischen Hauptrichtung des Nerven verlaufende, monophasische Pulse zeigen kürzere Latenzzeiten als antidrome, also entgegengesetzt gerichtete (Claus et al., 1990). Außerdem hängen die Latenzzeiten von der Form des Pulses ab. Je steiler der Anstieg des Strompulses, desto weniger Energie wird benötigt, um SMAP gleicher Amplitude zu erzielen (Barker et al., 1991). Aufgrund der vielen bogenförmigen Verläufe der Axone im Kortex wird angenommen, dass der Spulenfokus mit der maximalen induzierten Stromstärke, analog zu den „low threshold sites“ der *in vitro*-Experimente, der kortikale Stimulationort ist (Amassian et al., 1994).

Ein großer Vorteil der Stimulation mit Magnetfeldern ist im Vergleich zur kutanen Elektrostimulation, auch im Bezug auf die klinische Anwendung, die Tatsache, dass Magnetfelder durch Gewebe praktisch nicht abgeschwächt werden. Vor allem Haut und Schädelkalotte haben einen hohen Ohmschen Widerstand, der bei der Elektrostimulation dazu führt, dass sehr hohe Ströme appliziert werden müssen, um kortikale Neurone zu depolarisieren. Diese Ströme reizen entsprechend die kutanen Schmerzrezeptoren. Im Vergleich zu transkutanen Elektrostimulation ist die Magnetstimulation praktisch schmerzfrei.

Vergleich der TMS mit anderen bildgebenden Verfahren und Anwendungsgebiete

Das Wissen über kortikale Funktionen und deren Lokalisation hat seinen Ursprung in Patienten mit kortikalen Läsionen. Broca (1861) war der erste, der anhand anatomisch-morphologischer Veränderungen in zwei Fallstudien zeigen konnte, dass es im menschlichen Gehirn für viele Funktionen genau lokalisierbare Zentren gibt. Er beschrieb das nach ihm benannte Areal für Sprachmotorik, das „Broca-Zentrum“. So konnte man mit der Zeit viele weitere kortikale Funktionen wie Sehen, Hören und die verschiedenen motorischen Gebiete lokalisieren. Diese klassische neuropsychologische Methode hat jedoch einige Nachteile. Zum einen entsprechen die Läsionen selten in ihrem Ausmaß den funktionellen Arealen, sondern umfassen oft mehrere kortikale Gebiete und greifen

in viele verschiedene Systeme ein. Andererseits ist nicht sicher abschätzbar, inwieweit die Funktion des verarbeiteten Gehirns der Funktion eines gesunden Gehirns entspricht. Durch Narbenbildung und im Gegensatz dazu auch durch die teilweise enorme funktionelle Plastizität des Gehirns finden mitunter nicht unerhebliche Veränderungen in kortikalen Regelkreisen statt (Walsh und Cowey, 2000). Diese Untersuchungen an Patienten mit kortikalen Läsionen fanden außerdem post mortem statt, so dass zwischen dem Auftreten der klinischen Symptome und der pathologischen Lokalisation der Schädigung oft Jahrzehnte vergingen.

Man suchte also bessere Methoden, um die Hirnfunktion zu erforschen. Eine weitere etablierte Methode, die zur Lokalisation kortikaler Funktionen wichtige Beiträge lieferte, ist die Elektrostimulation (Pennfield und Boldrey, 1937). Sie ermöglicht eine sehr gezielte Stimulation. Allerdings wird sie, aufgrund der Schmerzhaftigkeit, meistens nicht transcutan, sondern offen-chirurgisch, also intraoperativ angewendet und ist dadurch für Forschung an gesunden Individuen, auch aus ethischen Gründen, praktisch nicht anwendbar.

Heutzutage gibt es eine Vielzahl von Techniken wie Elektroenzephalographie (EEG), Positronenemissionstomographie (PET) und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) mit deren Hilfe sich Korrelate zerebraler Funktionen nicht-invasiv zeitlich und räumlich darstellen lassen. Bei PET und fMRT sind dies Stoffwechselkorrelate wie Durchblutung und Glucosestoffwechseländerungen. Beim EEG werden an der Schädeloberfläche abgeleitete Potentialschwankungen der Hirnströme dargestellt. PET und fMRT besitzen eine hohe räumliche Auflösung, das EEG hingegen eher eine sehr hohe zeitliche. Alle diese Techniken bilden Teilaspekte der Hirnfunktion ab. Sie können sich gegenseitig ergänzen. Der Kausalzusammenhang zwischen der abgebildeten und der wirklichen kortikalen Funktionsänderung kann aber mit ihrer Hilfe jedoch nicht sicher nachgewiesen werden. Hierin liegt der große Vorteil der TMS. Mit ihrer Hilfe ist es möglich, direkt und reversibel in zerebrale Regelkreise einzugreifen. Die Stimulation ist außerdem sehr fokal, so dass gezielt bestimmte Strukturen gereizt werden können. So kann man bei gesunden Versuchspersonen durch direkte Störung oder Unterbrechung lokaler kortikaler Funktionen und zentraler Regelkreise Rückschlüsse auf ihre Funktionsweise, andere verknüpfte Areale und die Bedeutung bestimmter Kortexgebiete

für einzelne Funktionen ziehen. Zusätzlich läßt sich mit der TMS, beispielsweise mit Hilfe von Erregbarkeitsschwellen, die Exzitabilität kortikaler Areale einschätzen.

Die TMS hat sich zwischenzeitlich zu einem weit verbreiteten wissenschaftlichen Werkzeug entwickelt, das neue Erkenntnisse in der Erforschung von visueller Wahrnehmung (Amassian et al., 1989), Aufmerksamkeit (Ashbridge et al., 1997), Plastizität der Gehirnfunktion (Pascual-Leone et al., 1994) und Sprache (Pascual-Leone et al., 1991) liefert. Neben ihrem großen diagnostischen und experimentellen Potential findet die TMS auch therapeutische Anwendung bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen, zum Beispiel bei Epilepsie (Caramia et al., 1996) und Depression (George et al., 1996). Das Grundprinzip der therapeutischen Anwendung der TMS basiert auf der längerfristigen Änderung kortikaler Erregbarkeit (Maeda et al., 2000) in stimulierten Arealen.

Position der Phosphene im Gesichtsfeld

Phosphene können durch Stimulation des okzipitalen Kortex bei praktisch allen Versuchspersonen ausgelöst werden. Die Lichtblitze sind in Form und Position sehr konstant. Das bedeutet, dass mehrere Stimulationen unter denselben Bedingungen (gleiche Stelle, Stromrichtung, Spule) zu immer wieder gleichen Phosphenwahrnehmungen führen. Bewegt die Versuchsperson die Augen, bewegt sich das Phosphen entsprechend mit. Die Lage des Phosphens in bezug auf das Gesichtsfeld bleibt also konstant. Man kann sie so, relativ willkürlich, in zentrale (bis zu einem Sehwinkel von ca. 4°) und periphere Phosphene einteilen (Marg, 1991). Diese Lage im Gesichtsfeld spiegelt die retinotopie Organisation der kortikalen visuellen Areale wieder. Bewegt man beispielsweise die Spule von der Mitte des Okzipitalpols nach rechts, werden die Phosphene weiter links im Gesichtsfeld wahrgenommen und umgekehrt. Eine Verschiebung der Spule nach kranial führt dazu, dass die Versuchsperson die Phosphene weiter unten im Gesichtsfeld wahrnimmt. In der Nähe des Interhemisphärenspalts treten auch bilaterale Phosphene auf (Marg, 1991). Allerdings gelingt es nicht bei allen Probanden, Phosphene in den oberen Quadranten des Gesichtsfeldes auszulösen. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass die unteren Gesichtsfeldquadranten in dorsalen kortikalen Arealen repräsentiert sind, die der Schädelkalotte zugewandt sind, während

die oberen Quadranten zu weiter kaudal gelegenen Kortexgebieten projizieren, die entfernt von der Kalotte in der Tiefe des Schädels liegen. Sie können so schlechter vom Spulenfeld erreicht werden. Außerdem sind diese Areale auch von Halsmuskulatur überdeckt, die wesentlich niedrigere Erregbarkeitsschwellen besitzt und die Wahrnehmung der Phosphene dadurch stört und für die Probanden unangenehm macht.

Die genaue Beschreibung der Phosphene und ihr Verhältnis zum Stimulationsort hat zum Ziel, den Generator des Wahrnehmungsphänomens zu identifizieren. Bisher läßt sich darüber keine sichere Aussage treffen. Mögliche Ursprungsorte sind V1 selbst (Meyer et al., 1991; Walsh und Cowey, 2000), extrastriäre Areale V2-V4 (Ray et al., 1998; Mulleners et al., 1999), sowie die Radiatio optica (Amassian et al., 1994; Marg und Rudiak, 1994).

Der Einfluß von verschiedenen Stromrichtungen bei der TMS

Elektromagnetische Felder haben grundsätzlich eine Richtung, die auch die Richtung der von ihnen induzierten Ströme vorgibt. Für den Motorkortex ist bekannt, dass die Erregbarkeit stark von der Orientierung des applizierten Feldes abhängt. Die Erregbarkeitsschwelle ist am niedrigsten, wenn der induzierte Strom im Gehirn orthogonal zum Verlauf des Sulcus centralis fließt (Brasil-Neto et al., 1992). Die Ursache dieser Richtungspräferenz ist nicht verstanden. Eine mögliche Erklärung wäre ein Überwiegen von orthogonal zum Sulcus centralis verlaufender Interneurone. Bisher konnte dies aber nicht durch histologische Befunde belegt werden. Anhand von TMS-Untersuchungen ergeben sich Hinweise, dass neben der Ausrichtung der Spule im Bezug zur Zentralregion, die Richtung des applizierten elektromagnetischen Feldes eine wichtige Rolle spielt: Fließt der im Kortex induzierte Strom von posterior nach anterior, ist die Erregbarkeitsschwelle niedriger als in der entgegengesetzten Richtung (Mills et al., 1992). Auch die Ursache für diese Richtungssensitivität ist nicht geklärt.

Im visuellen System gibt es ähnliche Hinweise. So konnten Meyer et al. (1991) zeigen, dass bei horizontalem Stromfluss von rechts nach links im okzipitalen Kortex die Phosphene bevorzugt im linken Gesichtsfeld auftreten und umgekehrt. Ebenso verhält es sich bei der Extinktion optischer Reize (Amassian et al. 1994). Dies könnte bedeuten, dass die Erregbarkeitsschwellen der Hemisphären für latero-medialen Stromfluss

niedriger sind als für medio-lateralen Stromfluss. Systematische Untersuchungen hierzu liegen bisher nicht vor.

Schwellenmessungen

Der Begriff der Schwelle beschreibt die minimale Energie, die einem System zugeführt werden muss, um eine definierte Antwort in diesem System auszulösen. In biologischen Systemen gibt es stets ein gewisses Rauschen. Der gleiche Stimulus führt nicht immer zur exakt gleichen Antwort. Stimuliert man beispielsweise mit Hilfe der TMS zehnmal unter völlig gleichen Bedingungen den motorischen Kortex, erhält man zehn verschiedene Antworten (zehn verschiedene Amplituden der SMAP). Somit ist der Schwellenwert eine statistische Größe.

In Bezug auf die TMS bezeichnet der Schwellenwert die Stimulationsintensität, die mindestens aufgewendet werden muss, um mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit eine zuvor festgelegte Antwort des Systems zu erreichen. Es handelt sich dabei stets um die Exzitabilität einer funktionellen Kette. Im motorischen System besteht diese Kette aus dem präzentralen Areal, das stimuliert wird, der spinalen, absteigenden Bahn, dem Alpha-Motoneuron und dem Zielmuskel. Als Antwort wird ein SMAP an diesem Muskel gemessen. Alle Komponenten der funktionellen Kette haben Einfluss auf die Höhe der Schwelle, wobei der kortikale Teil die Höhe der Schwelle am meisten beeinflusst. Hierbei spielen auch noch Aspekte wie Stromrichtung und Schädelstärke eine Rolle. Die elektromyographisch aufgezeichneten Muskelantworten sind schnell und einfach zu messen und liefern außerdem objektive Daten. In anderen Kortexgebieten ist eine Schwellenbestimmung schwieriger. Entweder gibt es keine direkt messbaren Positivphänomene (Parietalkortex, Temporalkortex, Frontalkortex) oder sie lassen sich nicht so gut quantifizieren und objektivieren, wie zum Beispiel bei der Phosphenwahrnehmung. Im visuellen Kortex ist noch nicht gesichert, welche einzelnen Strukturen an der Phosphenentstehung beteiligt sind. Man kann bisher nur sagen, dass die Stimulation über visuellen kortikalen Arealen zu einer Lichtwahrnehmung führt.

Die Bestimmung von Schwellenwerten hat in mehrfacher Hinsicht Bedeutung: Einerseits kann man damit die Veränderung kortikaler Exzitabilität quantifizieren, also die individuelle Exzitabilität des stimulierten Areals einschätzen und vergleichen. Anderer-

seits gibt es in der Literatur Hinweise, dass Schwellen auch pathophysiologische Bedeutung haben. So wurden Phosphenschwellen (phosphene thresholds, PT) bisher oft in Zusammenhang mit Studien an Migränepatienten betrachtet. PT scheint bei Migränepatienten niedriger zu sein als bei Versuchspersonen ohne Migräne (Aurora et al., 1998). Dieser Befund stützt die Hypothese einer kortikalen Hyperexzitabilität als Ursache der Migräne. Andere Autoren fanden jedoch keinen Unterschied in den Phosphenschwellen von Migränikern mit Aura, Migränikern ohne Aura und Kontrollpersonen (Afra et al., 1998).

Nicht zuletzt haben Schwellenwerte, speziell die motorische Schwelle (MT), auch eine wichtige Bedeutung als Kalibrierungswert für repetitive TMS (rTMS). In einer Veröffentlichung von Wassermann (1998) wurden Sicherheitsrichtlinien für die rTMS erarbeitet. Sie sollen verhindern, dass bei Versuchspersonen Krampfanfälle oder bleibende Nervenzellschädigungen verursacht werden. In dieser Arbeit betrachtet Wassermann die Entwicklung der TMS bis 1996. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden bei sieben Versuchspersonen Krampfanfälle durch Magnetstimulation ausgelöst. Alle Anfälle traten bei repetitiver Stimulation auf. Man vermutet, dass sie durch sog. „Kindling“ entstehen. Kindling ist ein Prozess, der zuerst in Tierexperimenten beschrieben wurde. Ein zunächst nicht krampfauslösender Stimulus führt durch wiederholte Applikation zu einer progressiven Zunahme der neuroelektrischen Aktivität und schließlich zum Krampfanfall. Kindling kann sowohl durch Stimulation im 1-Hz-Bereich, als auch durch höhere Frequenzen ausgelöst werden. Die optimale Frequenz für Kindling scheint um 60 Hz zu liegen (Wassermann et al., 1998). Gewöhnlich wird es in Regionen wie Hippokampus und Amygdala ausgelöst, während der Neokortex unempfindlicher zu sein scheint. Die Krampfschwelle ist jedoch wahrscheinlich ebenfalls abhängig von der Stimulationsintensität. Wassermann empfiehlt in seiner Arbeit, MT als grundlegenden Parameter zur Einschätzung der individuellen kortikalen Exzitabilität und somit Maß zur Intensitätseinstellung der rTMS einzusetzen. Durch rTMS selbst kann die Exzitabilität des Kortex ebenfalls beeinflusst werden. Sie wird erhöht durch rTMS mit Frequenzen ≥ 20 Hz und gesenkt mit 1-Hz-Stimulation (Pascual-Leone et al., 1999). Es gilt als sehr unwahrscheinlich, durch Einzelpulsstimulation Krampfanfälle auszulösen.

Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, Schwellenwerte für den motorischen und den visuellen Kortex zu bestimmen, um so die Exzitabilität dieser beiden Areale zu vergleichen. Die Bestimmung der motorischen Schwelle für einzelne Muskeln ist eine etablierte und häufig durchgeführte Methode. In einer vorausgehenden Arbeit aus unserem Labor wurden bereits verschiedene Messmethoden für das motorische System eingesetzt (Kammer et al., 2001). Diese Arbeit stellt die Grundlage für die durchgeführten Messungen dar.

Es gibt bisher jedoch nur wenige Arbeiten, die sich mit der Bestimmung von Schwellenwerten für Phosphorwahrnehmung beschäftigen (Afra et al., 1998; Aurora et al., 1998). In Vorexperimenten wurden deswegen zunächst verschiedene Parameter wie die Richtung des induzierten Stroms und die Positionierung der Spule über dem Kortex untersucht und daraus eine neue Messmethode erarbeitet.

Es stellten sich folgende Fragen:

Wie sollte ein Messverfahren zur Bestimmung von Phosphenschwellen aussehen? Welche Parameter haben Einfluß auf die Phosphenschwellen? Ist PT überhaupt bei allen Versuchspersonen messbar? Gibt es im visuellen Kortex, analog zum motorischen, eine Vorzugsstromrichtung? Wie konstant ist PT? Wie verhält sich PT über längere Zeit? Welche Rückschlüsse lassen sich aus unseren Messungen auf den Entstehungsort der Phosphene ziehen?

Auch äußere Faktoren können Einfluß auf die Höhe der visuellen Schwellen haben. Wir betrachteten hierbei den Effekt verschiedener Hintergrundluminanzen.

Anschließend wurden motorische und visuelle Schwellenwerte miteinander verglichen. Sind die beiden Schwellen voneinander abhängig? Welchen Einfluß haben anatomische Unterschiede der Versuchspersonen wie beispielsweise der Abstand der Spule vom stimulierten Kortex?

Nicht zuletzt ist es auch eine Frage der Sicherheit der TMS allgemein, ob man mit Hilfe von Schwellenbestimmungen die individuelle Empfindlichkeit gegenüber den Magnetimpulsen einschätzen und darauf aufbauend „sichere“ Stimulationsintensitäten angeben kann. Ist es möglich, durch die Bestimmung einer Schwelle eines Areals Aussagen über die Exzitabilität anderer, nicht stimulierter, Kortexgebiete zu machen?

2. Material und Methoden

2.1. Versuchspersonen

In den einzelnen Experimenten wurden insgesamt acht verschiedene Versuchspersonen untersucht (22-37 Jahre, darunter fünf männliche, s. Tabelle 01). Die Versuchspersonen waren alle gesund und hatten keine Hinweise auf neurologische Erkrankungen in ihrer Krankengeschichte. Kein Proband hatte bisher einen Migräneanfall gehabt. Die Visuswerte der Versuchspersonen waren alle $> 0,9$ (drei Versuchspersonen benutzten eine Sehhilfe). Die Versuche wurden von der Ethik-Kommission der Universität Tübingen genehmigt und alle Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis. Kontraindikationen für TMS wie Metallteile im Schädel, erhöhter Hirndruck, Schwangerschaft, Herzkrankheiten, Herzschrittmacher, familiäre Epilepsie und die Einnahme von Neuroleptika oder trizyklischen Antidepressiva wurden beachtet.

Tabelle 01 : Übersicht über die Versuchspersonen und die Experimente, an denen sie teilgenommen haben.

Abkürzung der Versuchsperson	AB	SB	SK	MV	FS	KP	HN	TK
Alter	21	24	25	25	25	27	31	37
Geschlecht	w	w	w	m	m	m	m	M
Zeichen in den Abbildungen	■	◆	▲	◀	▶	▼	■	●
Bestimmung der motorischen Schwelle	X	X	X	X	X	X		X
Reproduktion der motorischen Schwelle		X	X			X		X
Bestimmung der Wahrnehmungsschwelle für Phosphene	X	X		X	X	X		X
Reproduktion der Phosphenschwellenmessung	X	X		X		X		X
Bestimmung der Phosphenschwelle bei verschiedenen Hintergrundluminanzen		X		X	X	X	X	X
Betrachtung der Positionen der Phosphenschwellenmessungen		X		X	X	X		X
Vergleich motorische und visuelle Schwelle	X	X		X	X	X		X
Vergleich motorische und visuelle Schwelle mit dem Abstand der Spule vom Kortex		X		X	X	X		X

2.2. Die Positionierungsanlage

Wir verwendeten eine stereotaktische Messanlage, die zur genauen Lokalisation der Spule im Verhältnis zum Schädel der Versuchsperson diente. Mit Hilfe anatomischer Landmarken am Kopf der Versuchsperson (definierter Punkt kranial des Tragus auf beiden Seiten und Nasion), die im Computer gespeichert wurden, wurde eine Ebene definiert, auf deren Basis ein dreidimensionales Koordinatensystem des Kopfes aufgespannt werden konnte. Dieses Kopfkoordinatensystem wurde dann auf die von jeder Versuchsperson angefertigten T1-MRT-Bilder bezogen. So konnte jederzeit die Lage des Spulenmittelpunkts zum Kortex der Versuchsperson betrachtet und jede beliebige Kortexregion eingestellt werden.

Zu Beginn jeder neuen Messsitzung wurde der Kopf anhand der definierten Landmarken wieder auf dieses System bezogen. Dabei war ein Arm mit einem Kopfband fest am Kopf des Probanden befestigt, während der andere Arm die definierten Landmarken am Kopf anfuhr. Die beiden mechanischen Arme (MicroScribe 3DX 6DOF, Immersion Corp., San José, CA, USA) wurden vorher schon aufeinander bezogen, so dass sie sich stets im selben Koordinatensystem bewegten.

Die x-Achse des aufgespannten Kopfsystems verläuft durch die beide Ohrpunkte, die y-Achse orthogonal dazu durch den Nasion-Punkt. Der Schnittpunkt der y-Achse mit der x-Achse wird als Ursprung des Koordinatensystems definiert (0,0,0). Die z-Achse steht senkrecht auf x- und y-Achse. Die x-Werte werden positiv, wenn man von (0/0/0) in Richtung rechtes Ohr der Versuchsperson geht, die y-Werte nehmen zu, wenn man in Richtung Nasion geht und die z-Werte werden größer, wenn man sich vom Nullpunkt des Koordinatensystems aus in Richtung Vertex bewegt. Jede Position der Spule kann in diesem System durch einen x-, einen y- und einen z-Wert, sowie durch Rotationswerte um x-, y- und z-Achse eindeutig beschrieben werden. Diese Spulenposition wurde durch den zweiten Arm gemessen, der fest am Ende des Spulengriffs befestigt wurde. Hierbei wurde der (konstante) Abstand vom Spulenmittelpunkt zur Armspitze mit berücksichtigt. So ist es möglich, relative Spulenpositionen anzuzeigen und jede beliebige Position der Spule am Kopf der Versuchsperson mit einer Genauigkeit von ± 2 mm wieder einzustellen.

Während eines Experiments kann eine zuvor bestimmte und gespeicherte Spulenposition als stationäres Quadrat und die aktuelle Position des Kopfes als zweites Quadrat darüber auf einem Bildschirm angezeigt werden. Mit Hilfe dieses visuellen Feedbacks können die Probanden selbst geringe Abweichungen zur Sollposition der Spule durch Kopfbewegungen ausgleichen. Die Unterschiede zwischen abgespeicherter Position und tatsächlicher Kopfposition werden durch entsprechende Verschiebungen oder Verzerrungen des zweiten Quadrats angezeigt: Translationsbewegungen in der Frontalebene verschieben das zweite Quadrat entsprechend, Rotationen um die sagittale Achse drehen es, Translationen in der Sagittalebene verkleinern oder vergrößern es. Drehungen um transversale oder axiale Achsen wandelten das Quadrat in ein Trapez um, damit wird der Eindruck einer dreidimensionalen Bewegung erzeugt.

Bei der Bestimmung der motorischen Schwellen wurden den Versuchspersonen die Quadrate während der Messung kontinuierlich auf einem vor ihnen stehenden Bildschirm angezeigt, so dass sie ständig die Kopfposition kontrollieren und gegebenenfalls korrigieren konnten. Bei der Messung der Phosphenschwellen kontrollierte der Untersucher mehrmals während des Experiments die Position. Bei größeren Abweichungen wurde das Experiment unterbrochen und die Versuchsperson sollte anhand der Quadrate, die auf dem Bildschirm angezeigt wurden, die Spule in die ursprüngliche Position zurückbewegen.

2.3. Bestimmung der motorischen Schwellen mit Hilfe der TMS

2.3.1. Aufbau des Experiments

Die Probanden saßen während des Versuchs möglichst entspannt in einem leicht nach hinten gekippten, bequemen Sessel. Ihre rechte Hand lag in einer angenehmen Position entweder auf der Sessellehne oder auf einem Kissen, dabei war der Arm leicht abgewinkelt.

Mit der Magnetstimulation wurden nun durch kortikale Stimulation Summenmuskelaktionspotentiale (SMAP) ausgelöst, die mit Hilfe von Oberflächen Elektroden vom rechten Musculus abductor pollicis brevis (APB) abgeleitet wurden. Die Messelektrode war auf der Haut über dem Übergang von proximalem zum mittlerem Drittel des

Muskelbauchs und die Referenzelektrode über der distalen Sehne des Muskels angebracht. Die Signale wurden mit einem Elektromyographen (Dantec Keypoint portable, Sklovlunde, Dänemark) gefiltert und verstärkt, wobei ein Bandpass von 20 bis 20000 Hz, eine Zeitauflösung von 5 ms/Einheit und als Verstärkung 50 μ V/Einheit am Gerät eingestellt wurden. Um sicherzustellen, dass sich der Muskel in Ruhe befand, wurde dem Probanden und dem Untersucher während der gesamten Messung ein auditorisches und visuelles Feedback der Muskelaktivität gegeben.

Alle motorischen und visuellen Schwellenmessungen wurden jeweils mit zwei verschiedenen Magnetstimulationsgeräten durchgeführt (Ausnahme s. S.50, „Phosphenschwellenmessungen bei verschiedenen Hintergrundluminanzen“), um die Effizienz beider Geräte miteinander zu vergleichen.

Magnetstimulationsgeräte:

- **Dantec Magpro** (Sklovlunde, Dänemark), mit der Standarddoppelspule (figure-of-eight-coil) MC-B70. Die beiden Teilspulen stehen in einem Winkel von 140° zueinander und haben einen Durchmesser von 24 bis 96 mm, mittlerer Durchmesser 60 mm. Maximal gespeicherte Energie 300J.
- **Magstim 200** (Whitland, Dyfed, UK), ebenfalls mit der Standarddoppelspule (P/N 9790). Die Teilspulen liegen flach nebeneinander und haben jeweils einen Durchmesser von 56 bis 91 mm, mittlerer Durchmesser 74 mm. Maximal gespeicherte Energie 720J.

2.3.2. Spulenposition

Die Spule war an einem mechanischen Haltearm befestigt und konnte in allen sechs Freiheitsgraden (drei Rotationsfreiheitsgrade) bewegt und in jeder beliebigen Position am Kopf eingestellt werden. Vor jeder Schwellenmessung wurde für jedes Gerät und jede Stromrichtung die Position der Spule am Kopf der Versuchsperson bestimmt, an der die Amplituden der SMAP bei der niedrigsten überschwelligen Stimulationsintensität am größten waren. Wir nennen diese Stelle im Folgenden „optimale“ Spulenposition. Bei allen Probanden nahm die Amplitude des SMAP zu, wenn die Spule, tangential am Schädel über dem motorischen Kortex liegend, so gedreht wurde

dass der induzierte Strom ungefähr im rechten Winkel zum Sulcus centralis fließt (Meyer et al., 1991; Mills et al., 1992).

Die verwendeten Spulen (figure-eight-coil) sind so konstruiert, dass sie aus zwei entgegengesetzt gerichteten Einzelspulen bestehen, deren Feld sich an einer Stelle überlappt und so addiert. Es entsteht ein relativ fokales, gerichtetes Magnetfeld, das parallel zu und in Verlängerung des Griffes der Spulen verläuft (s. Abb.05, S.28), weshalb oft der Winkel zwischen Spulengriff und Körperachsen betrachtet wird. Bei den untersuchten Personen lagen die eingestellten optimalen Winkel zwischen Spulengriff und Sagittalachse zwischen 20° und 60° (Spule tangential zur Schädeloberfläche) und waren individuell relativ konstant bei beiden Geräten. An der optimalen Position wurde die Spule befestigt und die Koordinaten mit Hilfe einer Positionierungsanlage (s. 2.3. Positionierungsanlage) gespeichert. Während der Schwellenmessung konnte so die Einhaltung der Position der Spule, im Verhältnis zum Kopf der Versuchsperson, überwacht und korrigiert werden.

2.3.3. Stromrichtungen

Bei allen Experimenten wurden ausschließlich sog. monophasische Pulse appliziert (s. Abb.01), da sich diese Pulsform besser zur Untersuchung von Richtungseffekten eignet (Niehaus et al., 2000). Die beiden verwendeten Spulen unterscheiden sich jedoch in ihrem Aufbau (s. Tabelle 02):

Beim Dantec-Gerät fließt der Strom in der Mitte der Doppelspule, an der Stelle der größten elektrischen Felddichte, entweder vom Spulengriff in Richtung Spule (Einstellung der Stromrichtung am Gerät: „normal“) oder entgegengesetzt (Einstellung am Gerät: „rückwärts“). Die Spule des Magstim-Geräts ist so gebaut, dass der Strom immer nur in einer Richtung, und zwar in Richtung des Griffes der Spule fließt, bei diesem Gerät kann die Polarität nicht umgeschaltet werden.

Um einheitliche Bezeichnungen verwenden zu können, wird nachfolgend immer die Richtung des ersten Anstiegs des im Gehirn induzierten Stroms als „Stromrichtung“ angegeben, da dieser den für die Erregung des Kortex relevanten Stimulus darstellt (Claus et al., 1990).

Tabelle 02 : Eingesetzte Magnetstimulatoren und zugehörige Stromrichtungen in der Spule und im Gehirn für die linke Hemisphäre.

Stimulator	Energie W [J]	\sqrt{W}	Stromfluß des Geräts	Richtung des Spulengriffs	Stromrichtung in der Spule (Mittelachse)	Ort der Stimulation	Stromrichtung im Gehirn
Dantec MagPro	300	17,32	normal	nach vorne	Griff - Spule	Gyrus präzentralis	postero-anterior (p-a)
„	300	17,32	rückwärts	nach vorne	Spule - Griff	Gyrus präzentralis	antero-posterior (a-p)
„	300	17,32	normal	nach links	Griff - Spule	okzipital	medio-lateral (m-l)
„	300	17,32	rückwärts	nach links	Spule - Griff	okzipital	latero-medial (l-m)
Magstim 200	720	26,83		nach hinten	Spule - Griff	Gyrus präzentralis	postero-anterior (p-a)
„	720	26,83		nach vorne	Spule - Griff	Gyrus präzentralis	antero-posterior (a-p)
„	720	26,83		nach rechts	Spule - Griff	okzipital	medio-lateral (m-l)
„	720	26,83		nach links	Spule - Griff	okzipital	latero-medial (l-m)

Bei den Messungen der motorischen Schwelle war die Spule so positioniert, dass der induzierte Strom im Gehirn entweder in posterior-anteriorer (p-a) oder in anterior-posteriorer (a-p) Richtung floss. Dabei ist die (p-a)-Richtung die Stromrichtung, für die der Kortex am empfindlichsten ist und die niedrigsten Exzitationsschwellen besitzt (Hess et al. 1987; Meyer et al., 1991; Brasil-Neto et al., 1992).

2.3.4. Verfahren der Schwellenbestimmung

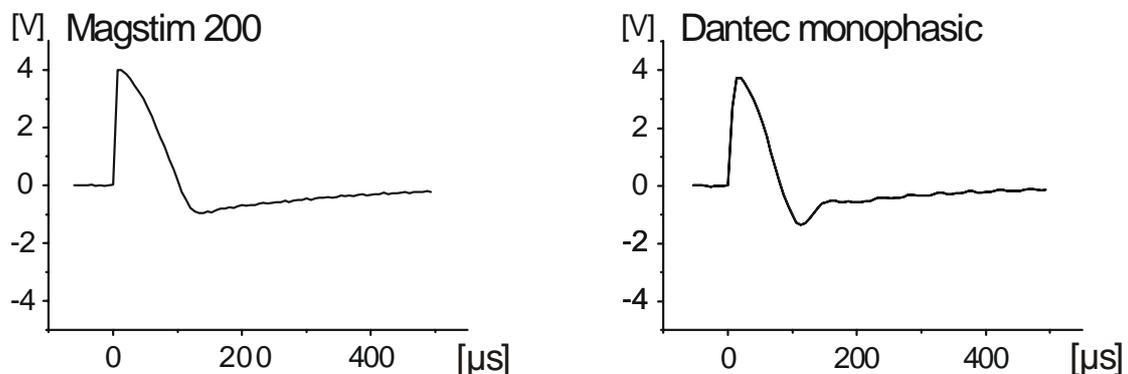


Abb.01: **Stromkurve der induzierten Ströme.** In einer Induktionsschleife gemessener Verlauf des induzierten Stroms für beide Geräte. Das Maximum der zweite Phase (Negativierung) liegt bei beiden Stromverläufen unter 30% des Maximums der ersten Phase. Ihr wird keine wesentliche funktionelle Bedeutung zugemessen. Man bezeichnet die Stromverläufe deswegen als „monophasisch“. Graphik aus Kammer et al., 2001.

Die Schwellenmessungen wurden entweder an einem Tag oder an zwei verschiedenen Tagen innerhalb von zehn Tagen durchgeführt, wobei jedoch stets beide Messungen eines Geräts in einer Sitzung durchgeführt wurden.

Als Schwellenkriterium für den Muskel APB in Ruhe wurde eine Amplitude des SMAP von $50\mu\text{V}$ gewählt (Pridmore et al., 1998). Dieses Kriterium liegt zwischen dem Kriterium von $20\mu\text{V}$, das von Mills und Nithi (1996) festgelegt wurde, und dem Schwellenkriterium von $100\mu\text{V}$, das Rossini et al. (1994) und Steward et al. (2000) verwendet haben.

An der „optimalen Stelle“ wurden, beginnend mit einem Wert, der bei der Bestimmung der „optimalen Spulenposition“ gerade noch sicher überschwellige SMAP ausgelöst hatte, jeweils zehn Stimuli appliziert und anschließend die Intensität um 1% der maximalen Stimulationsintensität (MSI) reduziert. Dies wurde so lange fortgesetzt, bis zwei Intensitätseinstellungen nacheinander keine überschwelligen Potentiale mehr hervorriefen. In wenigen Fällen, wenn der Startwert zu niedrig gewählt worden war, wurde die Intensität zuerst in 1% MSI-Schritten gesteigert, bis bei zwei aufeinanderfolgenden Werten alle SMAP-Amplituden den Schwellenwert erreichten, anschließend reduzierten wir die Intensität wieder (ebenfalls in 1% MSI-Schritten). Für alle Intensitäten wurde die Anzahl der überschwelligen Antworten gezählt. Um Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Magnetstimuli und dadurch ausgelöste Verschiebungen der Schwelle möglichst gering zu halten, betrug der zeitliche Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden Stimuli mindestens 5 s.

2.3.5. Auswertung der Daten

In Abhängigkeit von der Stimulationsintensität wurde die Anzahl der überschwelligen SMAP in einem Graphen aufgetragen (s.Abb.02). An diese gemessenen Daten wurde eine sigmoide Boltzmann-Funktion angepaßt. Der Wendepunkt der Boltzmann-Funktion (x_0) wurde als motorische Schwelle definiert.

Boltzmann-Funktion :

$$y = \frac{A_1 - A_2}{1 + e^{(x-x_0)/dx}} + A_2$$

A1 = obere Grenze ; A2 = untere Grenze ; x_0 = Wendepunkt der Funktion.

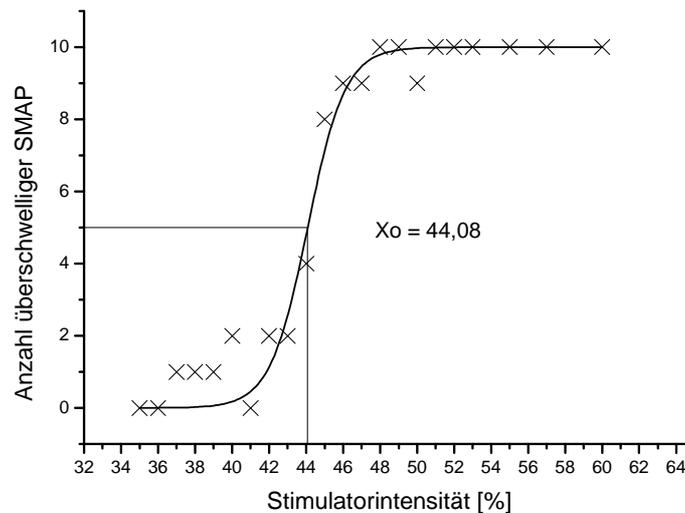


Abb.02: **Messwerte einer Einzelmessung.** Die Anzahl der überschwelligen SMAP für die jeweilige Stimulatorintensität wird auf der Ordinate aufgetragen und daran die sigmoidale Boltzmann-Kurve angepasst. Daraus ergibt sich der zugehörige x_0 -Wert dieser Funktion, der als Schwellenwert definiert wird.

2.3.6. Normierung und Statistik

Die beiden verwendeten Magnetstimulationsgeräte unterscheiden sich nach Herstellerangaben in der maximal gespeicherten Energie (s. Tabelle 02). Die ermittelten Schwellenwerte in % MSI für die einzelnen Geräte kann man folglich nicht direkt miteinander vergleichen. Um die Werte für beide Geräte miteinander ins Verhältnis setzen zu können, haben wir die MSI-Werte auf die Quadratwurzel der maximalen Feldenergie des Stimulators normiert, die proportional zur magnetischen Felddichte ist

(Barker et al., 1991; Ilmoniemi et al., 1999). Alle Statistiken wurden mit den normierten Werten berechnet.

Die normierten Daten wurden mit Hilfe der Varianzanalyse (ANOVA, Statistica 5.0) mit Messwiederholung statistisch getestet. Das Signifikanzniveau wurde mit $p \leq 0.05$ festgelegt.

2.4. Bestimmung der Wahrnehmungsschwellen für Phosphene

2.4.1. Aufbau des Experiments

Die Versuchsperson saß in einem Sessel vor einem Bildschirm (s. Abb.03, K, 21“ Monitor, iiyama, vision master pro 21; der Abstand zwischen Bildschirmmittelpunkt und Kornea des Probanden betrug 57 cm), in der Mitte des Monitors wurde ein 3 cd/m² heller Fixationspunkt angezeigt. Die Luminanz des Bildschirmhintergrundes betrug 0,5 cd/m². Das weiße Halteband (F) und die Kinnstütze (J) stabilisierten die Position des Kopfes und erleichterten so das Einhalten der exakten Kopfposition während des Versuchs. Die Spule (D, Konturen weiß nachgezeichnet) wurde mit Hilfe eines mechanischen Haltearms (C) tangential zur Schädeloberfläche am Hinterkopf des Probanden befestigt (Suche der optimalen Position, s. 2.3.3. Spulenposition). Im Bild zu sehen sind das Stirnband (G), mit dem ein mechanischer Arm (H) der Positionierungsanlage am Kopf des Probanden befestigt wird, der zweite mechanische Arm (E), der an der Spule befestigt wird, und ein dritter Arm (I), mit dem in einem speziellen Programm die wahrgenommenen Phosphene auf den Bildschirm gezeichnet werden können. Die Stimulationsgeräte (B, s. 2.3.1. Aufbau des Experiments, hier das Dantec-Stimulationsgerät) standen hinter dem Sessel des Probanden.

Um die ganze Messeinrichtung herum war ein schwarzer Vorhang aufgehängt, der für völlige Dunkelheit während der Messung sorgte. Der Bildschirm war die einzige Lichtquelle. Mit Hilfe der Tastatur (L) konnte der Proband jeden TMS-Stimulus selbst auslösen.

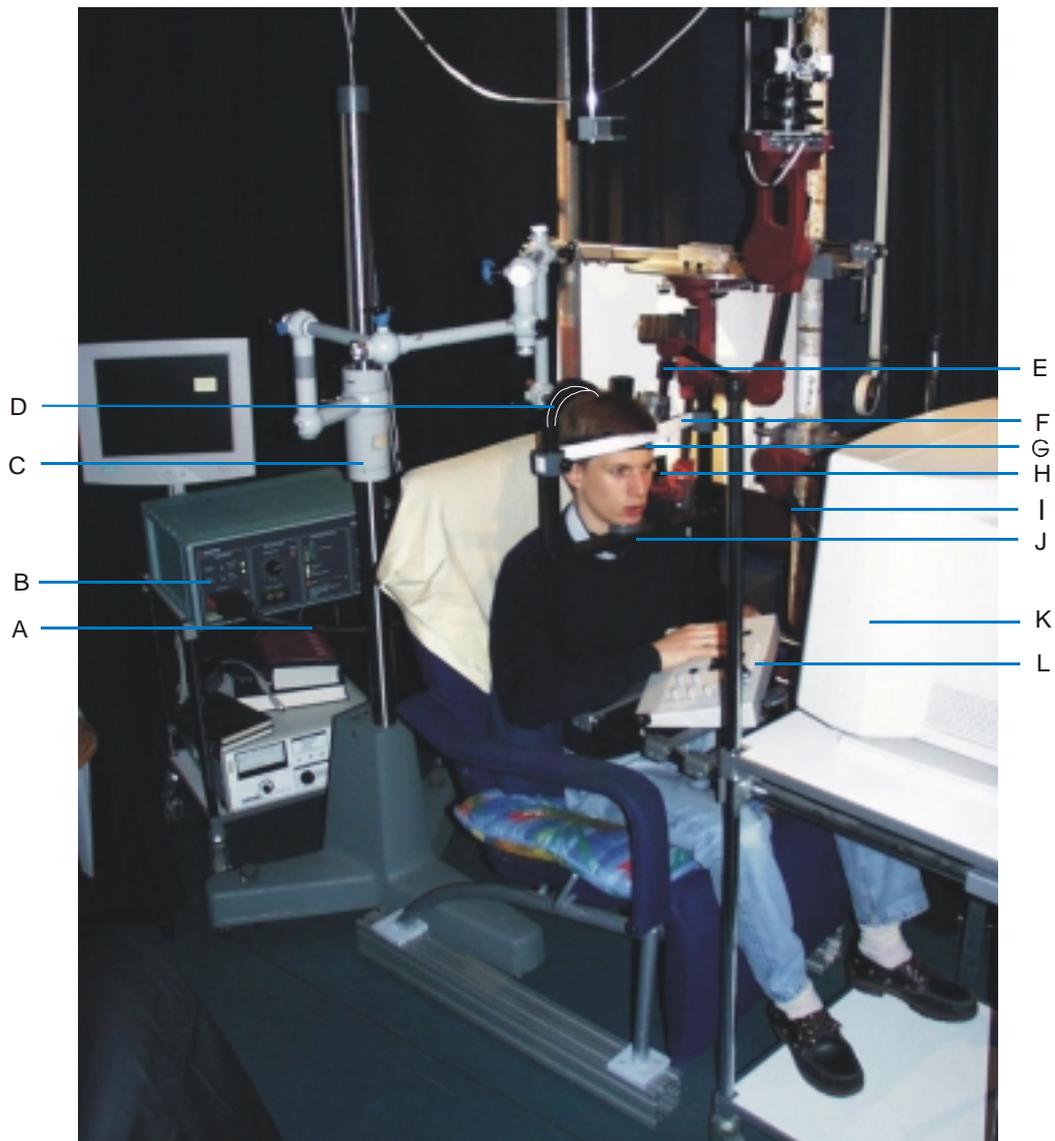


Abb.03: Versuchsaufbau, Bestimmung der Phosphenschwellen

- | | |
|--|--|
| A : Spulenkabel | G : Kopfband, an dem ein mechanischer Haltearm befestigt ist |
| B : Magnetstimulator (Dantec MagPro) | H : mechanischer Haltearm (am Kopfband) |
| C : mechanischer Haltearm | I : mechanischer Haltearm (zum Aufzeichnen der Phosphene) |
| D : Spule (Konturen weiß nachgezeichnet) | J : Kinnstütze |
| E : mechanischer Haltearm (an der Spule befestigt) | K : Bildschirm |
| F : Halteband | L : Tastatur |

2.4.2. Spulenposition

Bevor die Versuchspersonen am eigentlichen Versuch teilnahmen, mussten sie das Wahrnehmen der Phosphene üben. Dazu wurden sie in mehreren Sitzungen (einige Tage bis Wochen vor der Durchführung der Schwellenmessungen) an vielen verschiedenen Stellen des okzipitalen Kortex stimuliert und sollten ihre Wahrnehmungen in Bezug auf Farbe, Musterung und Dauer beschreiben. Außerdem sollten sie mit Hilfe eines dritten mechanischen Arms die Position der wahrgenommenen Phosphene im Gesichtsfeld, also in Relation zu dem vorgegebenen Fixpunkt in der Mitte des Bildschirms, aufzeichnen. Die Phosphene haben einen festen Bezug zum Gesichtsfeld der einzelnen Versuchsperson. Mit jeder Augenbewegung wandern die Phosphene entsprechend mit. Es ist deswegen notwendig, einen Fixpunkt auf dem Bildschirm anzuzeigen.

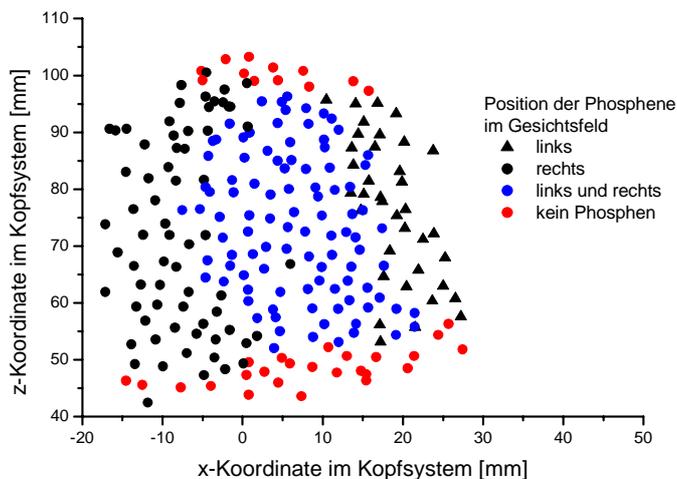


Abb.04: „**Phosphenkarte**“ einer Versuchsperson. In dieser Abbildung sind die x- und die z-Koordinaten des Spulenmittelpunkts im Kopfkoordinatensystem eines Probanden aufgetragen, an denen stimuliert wurde. Man schaut von hinten auf den Schädel des Probanden. Dabei wurde das Dantec-Gerät verwendet und in Stromrichtung von links nach rechts stimuliert. Das Symbol zeigt die zugehörige Position des Phosphens im Gesichtsfeld des Probanden an (rechts, links, beidseits oder kein Phosphen wahrgenommen).

Nach mehreren Sitzungen entstehen individuelle „Phosphenkarten“ (s. Abb.05). Sie zeigen, dass Stimulation über der rechten Hemisphäre die Phosphene im linken

Gesichtsfeld auslöst und umgekehrt. Ebenso gibt es in Abhängigkeit von der Stimulationsintensität einen Übergangsbereich, in dem die Phosphene in beiden Gesichtsfeldhälften wahrgenommen werden.

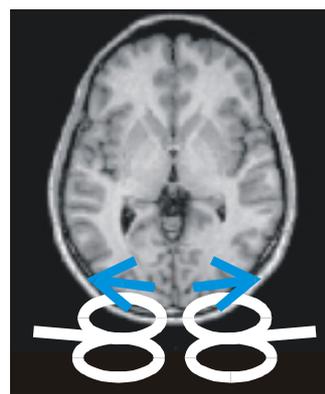
Insgesamt ist das Areal, in dem Phosphene ausgelöst werden können, auf einen individuell verschiedenen Bereich über den beiden Hemisphären um den Okzipitalpol herum begrenzt (s. Abb.04).

2.4.3. Stromrichtung

Zur Bestimmung der Wahrnehmungsschwelle von Phosphenen wurden, wie bei der Messung der motorischen Schwellen, ausschließlich monophasische Einzelpulse appliziert (s. 2.2.3. Stromrichtung). Im ersten Experiment wurde die tangential zur Schädeloberfläche befestigte Spule zunächst so gedreht, dass der induzierte Strom in einer Hemisphäre entweder vertikal oder horizontal floss. Zusätzlich wurden jeweils beide Richtungen eingestellt. Aufgrund der Ergebnisse dieser Messung (s. Kapitel 3.2.2., Abb.14) wurde die Spule anschließend nur noch horizontal eingestellt. Im Folgenden beziehen sich alle Bezeichnungen des Stromflusses auf den induzierten Stromfluss in den Hemisphären. Dieser floss bei den Schwellenbestimmungen für die jeweilige Hemisphäre also zunächst entweder cranio-caudal oder caudo-cranial bzw. entweder in latero-medialer (l-m) oder in medio-lateraler (m-l) Richtung.



latero-medial



medio-lateral

Abb.05: **Applikation des Magnetfelds und induzierter Strom im Gehirn.** Axialer Schnitt durch den Schädel einer Versuchsperson in Höhe des Sulcus calcarinus und symbolische Darstellung der Spule im Verhältnis zum stimulierten Kortex und dem induzierten Stromfluss.

2.4.4. Verfahren der Schwellenbestimmung

Zu Beginn jeder Schwellenmessung wurde die Stelle gesucht, an der die jeweilige Versuchsperson mit einer möglichst niedrigen Stimulationsintensität das deutlichste Phosphen im kontralateralen Gesichtsfeld wahrnahm, der sog. „hot spot“. Meistens testeten wir mindestens zwanzig verschiedene Stellen. Die Spule wurde erst orientierend über verschiedene Areale positioniert, anschließend wurde an der besten Stelle mit kleinen Einstellbewegungen die möglichst optimale Position eingestellt. Auf diese Art wurden die Positionen für jede Messung neu bestimmt. Um einheitlich vorzugehen, erfolgten die Schwellenmessungen nur an Stellen, an denen das Phosphen sich ausschließlich in einer Gesichtsfeldhälfte befand. Es konnte zwar aus mehreren voneinander getrennten Anteilen bestehen, die aber alle in den beiden Quadranten kontralateral zur stimulierten Hemisphäre liegen mussten. Die Phosphene wurden dabei in Relation zum Gesichtsfeldmittelpunkt gezeichnet (s. Kapitel 3.2.3.; Abb.15).

Nach der „method of constant stimuli“ wurden vom Untersucher zehn Stimulationsintensitäten je zehnmal in randomisierter Reihenfolge am Stimulationsgerät eingestellt. Sie wurden so gewählt, dass die Intensität, mit welcher der Proband an der ausgewählten Stelle das Phosphen gerade noch sicher wahrnahm, etwa in der Mitte der Werte lag. Die zehn Intensitäten umfassten einen Intensitätsbereich von 18% MSI und waren in 2% MSI-Schritte abgestuft (s.Abb.06). Eine feinere Abstufung ist aufgrund der Skalierung der Geräte schwer möglich. Beim Magstim-Gerät kann man Prozentwerte einstellen, während das Dantec-Gerät eine Skala in 5% MSI-Schritten besitzt, die Werte dazwischen müssen abgeschätzt werden.

Alle Messungen wurden mit beiden Magnetstimulationsgeräten an beiden Hemisphären der Probanden und mit jeweils den beiden entgegengesetzten Stromrichtungen durchgeführt. Dabei wurden für jede Bedingung drei Einzelmessungen gemacht.

2.4.5. Auswertung der Daten

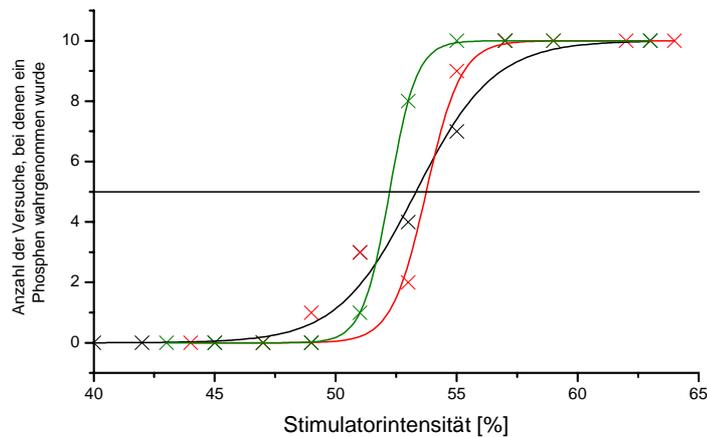


Abb.06: **Drei Einzelmessungen einer Versuchsperson für die gleiche Bedingung** (Dantec (m-l), linke Hemisphäre). Die Anzahl der wahrgenommenen Phosphene (bei je zehn Stimulationen) ist auf der Ordinate in Abhängigkeit der Stimulationsintensität aufgetragen. An jede Einzelmessung wurde eine Boltzmann-Funktion angepaßt. Der Mittelwert der drei x_0 -Werte wird als Schwellenwert für diese Bedingung definiert.

Wie bei der Messung der motorischen Schwellen (s. 2.3.5. Auswertung) wurde jeweils die Anzahl der überschwelligen, also positiven Antworten (max. 10) in einem Graphen aufgetragen und dann eine Boltzmann-Funktion angepaßt.

In Abb. 06 sind exemplarisch die einzelnen Messwerte dreier Einzelmessungen für eine Messbedingung und zugehörige Boltzmann-Kurven dargestellt. Aus den drei einzelnen x_0 -Werten ($x_0(01) = 53,3\%$ MSI; $x_0(02) = 53,7\%$ MSI ; $x_0(03) = 52,2\%$ MSI) wird nun der Mittelwert als Phosphenschwelle der Versuchsperson für diese Bedingung definiert ($x_0 = 53,\% \pm 0,8\%$ MSI).

2.4.6. Normierung und Statistik

Um die beiden Geräte miteinander vergleichen zu können, haben wir die Daten wiederum auf die maximale Stimulationsenergie des jeweiligen Geräts normiert (vgl. 2.3.6. Normierung und Statistik, Ilmoniemi et al., 1999).

Die normierten Daten wurden mit Hilfe der Varianzanalyse mit Messwiederholung (ANOVA, Statistica 5.0) statistisch getestet. Das Signifikanzniveau wurde mit $p \leq 0.05$ festgelegt.

2.5. Bestimmung des Abstands des Spulenmittelpunkts von der Kortexoberfläche

Von allen Versuchspersonen wurden anatomische T1-gewichtete MRT-Aufnahmen angefertigt und mit Hilfe eines speziellen Programms (BrainView 1.0, Fraunhofer Institut für Produktionstechnik und Automatisierung, Stuttgart) zu einem dreidimensionalen Volumenbild umgewandelt. In diesem dreidimensionalen Bild gibt es drei Ansichtsebenen, die beliebig gekippt und gedreht werden können. Das mit Hilfe der Positionierungsanlage erstellte, individuelle Kopfkoordinatensystem (s. 2.2. Positionierungsanlage) wurde nun auf das jeweilige MRT-Bild des Probanden bezogen. Die gespeicherten Spulenpositionen können so in den individuellen MRT-Bildern direkt angezeigt werden. So kann man ihren geringsten Abstand zur Kortexoberfläche mit Hilfe der Koordinaten berechnen. Die zu Beginn senkrecht aufeinanderstehenden Ebenen wurden hierfür so gekippt, dass sie senkrecht zur Schädeloberfläche verliefen. Beim Motorkortex wurde zuerst in der Ansicht der Frontalebene die Sagittalebene tangential zur Schädeloberfläche ausgerichtet, danach in der Ansicht der Sagittalebene der Abstand von Schädeloberfläche und Kortexoberfläche in einer Linie durch den angezeigten Spulenmittelpunkt senkrecht zu Schädeloberfläche abgelesen. Okzipital wurde ebenfalls zuerst die Sagittalebene tangential angepasst, allerdings in der Ansicht der axialen Ebene, und anschließend in der Ansicht der sagittalen Ebene die Abstände abgelesen.

3. Ergebnisse

3.1. Motorische Schwellen

3.1.1. Bestimmung der motorischen Schwellen

Die Schwellenwerte der einzelnen Versuchspersonen zeigten eine große interindividuelle Variabilität (s. Abb.07). Die Differenzen zwischen den Werten der Probanden für eine Bedingung betragen bis zu 23 % MSI (Mittelwert der maximalen Differenz = $18,8 \pm 3,5$ % MSI). Schon aus den Rohdaten lässt sich erkennen, dass die Schwellen für die (p-a)-Stromrichtung bei allen Versuchspersonen niedriger waren, als die zugehörigen Werte der entgegengesetzten Stromrichtung (a-p). Ebenso galt für alle Probanden, dass für die gleiche Stromrichtung die Schwellenwerte, die mit dem Magstim-Gerät bestimmt wurden, kleiner waren als die, die mit dem Dantec-Stimulator gemessen wurden (s. Tabelle 03).

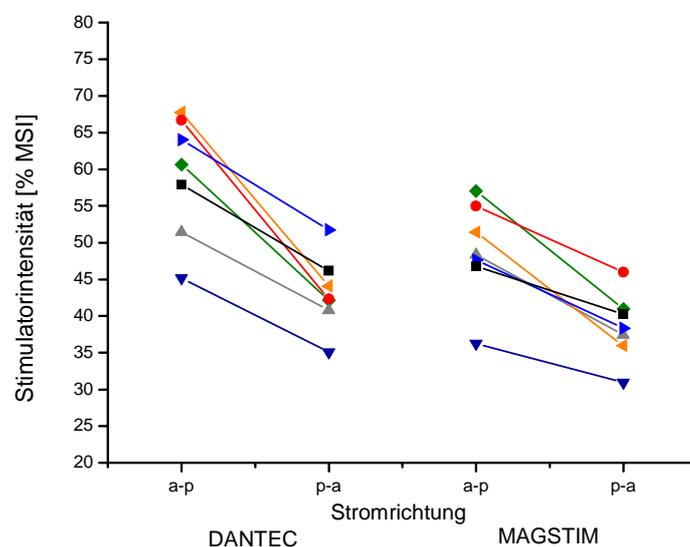


Abb.07: **Motorische Schwelle: Einzelwerte aller Versuchspersonen.** Dargestellt sind die Schwellenwerte für beide Magnetstimulationsgeräte (Dantec und Magstim) und mit jeweils beiden horizontalen Stromrichtungen des induzierten Stroms in der linken Hemisphäre. Jede der sieben Versuchspersonen ist durch ein eigenes Symbol gekennzeichnet (s. Tabelle 01). a-p: antero-posteriorer Stromfluss; p-a: postero-anteriorer Stromfluss. Die Schwellenwerte sind in % der maximalen Stimulationsintensität (MSI) des Geräts angegeben.

Um die MSI-Werte miteinander vergleichen zu können, haben wir sie auf die Quadratwurzel der maximalen Feldenergie der verschiedenen Geräte normiert (s. Abb.08, vgl. 2.3.6. Normierung und Statistik). Durch diese Normierung ändert sich das Verhältnis der Werte der beiden Stimulatoren. Die mit dem Magstim-Gerät gemessenen Werte liegen jetzt deutlich über denen des Dantec-Stimulators (s. Tabelle 03). Das Verhältnis der Werte für die entgegengesetzten Stromrichtungen ändert sich durch die Normierung nicht.

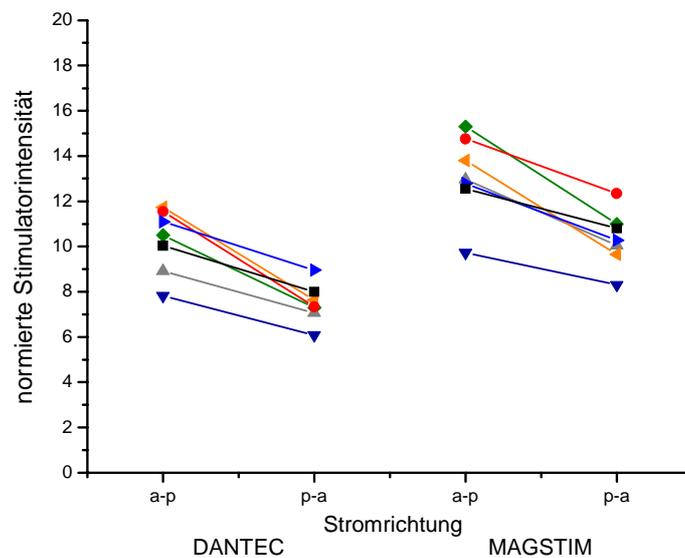


Abb.08: **Motorische Schwelle: Normierte Einzelwerte aller Versuchspersonen.** Dargestellt sind die Schwellenwerte der einzelnen Versuchspersonen für beide Magnetstimulationsgeräte (Dantec und Magstim) und mit jeweils beiden horizontalen Stromrichtungen des induzierten Stroms in der linken Hemisphäre. Normiert wurde auf die maximale Ausgangsleistung der Geräte. Individuelles Symbol s. Tabelle 01; a-p: antero-posteriorer Stromfluss; p-a: postero-anteriorer Stromfluss (vgl. Abb.08).

Tabelle 03 : Mittelwerte der motorischen Schwellen

Stimulator	Stromrichtung	Mittelwerte (normiert)	Mittelwerte [% MSI]
Dantec	(p-a)	7,5 ± 0,9	43,2 ± 5,1
	(a-p)	10,2 ± 1,4	59,1 ± 8,3
Magstim	(p-a)	10,4 ± 1,2	38,6 ± 4,7
	(a-p)	13,1 ± 1,8	48,9 ± 6,8

Für den Faktor „*Stromrichtung*“ fand sich ein signifikanter Haupteffekt ($F(1,6) = 56,95$; $p < 0,0003$). Die Schwellenwerte für die anterior-posteriore Stromrichtung sind also statistisch signifikant höher als für die entgegengesetzte Stromrichtung. Diese Werte zeigen, dass die posterior-anteriore Stromrichtung die Vorzugsrichtung des Motorkortex ist. Das Verhältnis der beiden Schwellenwerte

$$r = \frac{\text{Schwelle}(a-p)}{\text{Schwelle}(p-a)}$$

beträgt im Mittel $r(\text{gesamt}) = 1,30$, wobei sich große interindividuelle Unterschiede darstellen ($1,16 < r < 1,58$). Diese Unterschiede traten unabhängig von den Stimulationsgeräten auf. Im Durchschnitt aller Messungen liegen die Schwellenwerte für die antero-posteriore Stromrichtung also 30% höher als die Schwellenwerte der postero-anterioren. Die Mittelwerte der Geräte betragen $r = 1,37 \pm 0,14$ für das Dantec-Gerät und $r = 1,27 \pm 0,11$ für den Magstim-Stimulator.

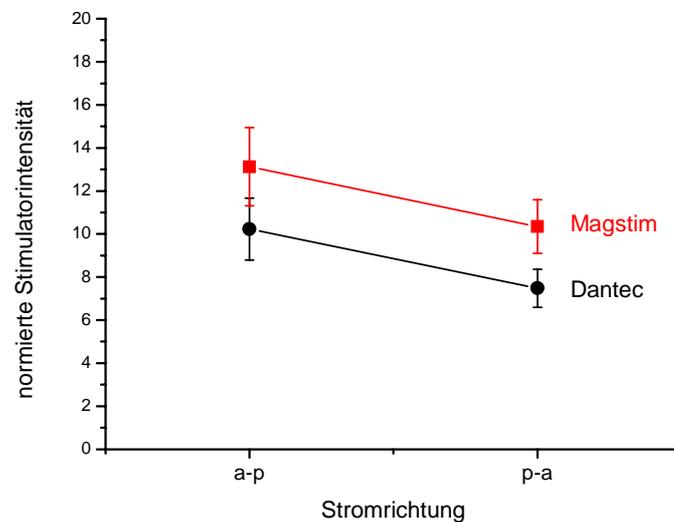


Abb.09: **Motorische Schwelle: Mittelwerte der normierten Schwellenwerte aller Probanden.** Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichung für beide Stromrichtungen und beide Magnetstimulationsgeräte. a-p: antero-posteriorer Stromfluss; p-a: postero-anteriorer Stromfluss.

Betrachtet man nun die Schwellenwerte der einzelnen Versuchspersonen, zeigt sich, dass der Quotient trotz der großen interindividuellen Variabilität bei den einzelnen Versuchspersonen konstant ist also mit einer Ausnahme unabhängig vom Magnetstimulationsgerät (s. Abb.10).

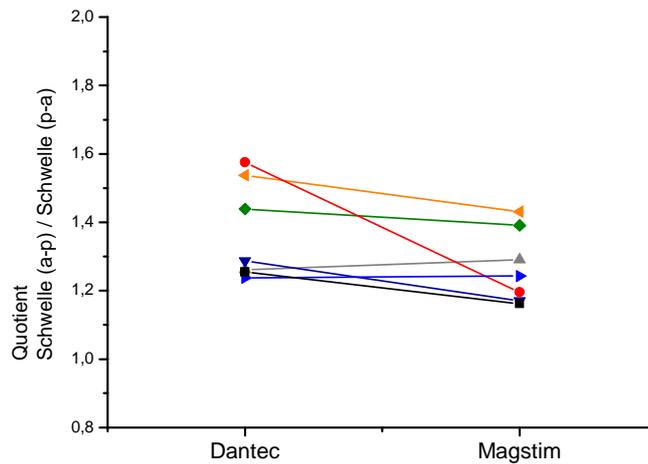


Abb.10: **Motorische Schwelle: Relation der Schwellenwerte der beiden entgegengesetzten Stromrichtungen.** Quotient r (Schwellenwert (a-p) / Schwellenwert (p-a)), dargestellt für alle sieben Versuchspersonen, jeweils für beide Magnetstimulationsgeräte. Individuelle Symbole s. Tabelle 01.

Auch für den Faktor „*Stimulationsgeräte*“ gab es einen signifikanten Haupteffekt: $F(1,6) = 49,06$; $p < 0,0004$. Obwohl man am Dantec-Gerät, bezogen auf die maximale Leistung, höhere Schwellenwerte erhält als beim Magstim-Gerät, zeigt sich bei der Normierung auf die Feldenergie, dass der Dantec-Stimulator im Durchschnitt niedrigere normierte Schwellenwerte liefert.

Man kann nun für alle Probanden einen Quotienten der beiden Geräte ermitteln:

$$g = \frac{\text{Schwelle}(\text{Magstim})}{\text{Schwelle}(\text{Dantec})}$$

$$(a-p) : \quad g = 1,29 \pm 0,12 ;$$

$$(p-a) : \quad g = 1,39 \pm 0,17 ;$$

$$\text{Gesamtmittelwert} : \quad g = 1,34 \pm 0,15 .$$

Im Mittel war die zum Erreichen der motorischen Schwellen erforderliche Stimulationsenergie des Magstim-Stimulators um 34% höher als die des Dantec-Geräts.

Zwischen den Faktoren „Gerät“ und „Stromrichtung“ trat keine signifikante Interaktion auf ($F(1,6) = 0$; $p < 0,95$). Die Kurven der beiden Geräte verlaufen praktisch parallel (s. Abb.09). Dies weist darauf hin, dass der Effekt der Stromrichtungen unabhängig von der Leistung des Magnetstimulators und der Spulengeometrie ist. Die unterschiedlichen Eigenschaften der Geräte führten nur zu einer Verschiebung der Schwellenkurve.

3.1.2. Reproduktion der motorischen Schwellen

In einem 18 Monate vorher durchgeführten Experiment waren bei vier der Probanden aus der oben beschriebenen Messung (Alter 24-37 Jahre, zwei männlich) die motorischen Schwellen schon einmal mit denselben Geräten und nach der gleichen Methode bestimmt worden (s. Abb.11). Der einzige Unterschied zur bereits beschriebenen zweiten Messung lag darin, dass bei der ersten Messung, unter der Annahme, dass der Ort der Stimulation für beide Stromrichtungen der gleiche sei, mit dem Dantec-Gerät die optimale Position für die Spule nur mit der (p-a)-Stromrichtung bestimmt worden war und nach der Schwellenmessung an derselben Stelle die Schwelle für die (a-p)-Stromrichtung bestimmt worden war, indem man nur am Gerät die Stromrichtung umstellte (Betrachtung der Positionen, an denen stimuliert wurde, vgl. 2.3.2. Spulenposition). Mit dem Magstim-Gerät wurde jeweils für jede Messung neu eine „optimale“ Spulenposition gesucht.

In Abbildung 11 und 12 sind die Schwellenwerte der vier Versuchspersonen der ersten und zweiten Messung für alle Bedingungen dargestellt. Die motorischen Schwellenwerte des Dantec-Stimulators wurden schlechter reproduziert als die Schwellenwerte des Magstim-Geräts, die über einen Zeitraum von 18 Monaten eine Streuung von weniger als 3% MSI mit sehr kleiner Standardabweichung aufwiesen (s. Abb.11, Abb.12 und Tabelle 04).

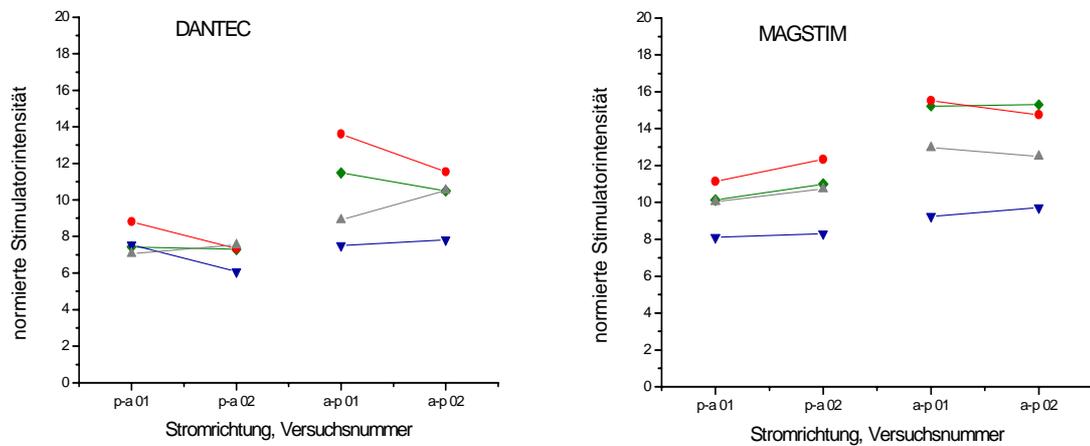


Abb.11: **Motorische Schwelle: Reproduktion nach 18 Monaten.** Dargestellt sind die normierten Einzelwerte der vier Probanden für beide Stromrichtungen mit beiden Stimulationsgeräten. Individuelle Symbole s. Tabelle 01; a-p: antero-posteriorer Stromfluss; p-a: postero-anteriorer Stromfluss; 01-erste Messung, 02-zweite Messung.

Allerdings zeigten die Dantec-Messwerte mit einer mittleren Abweichung von weniger als 7,5 % MSI auch keine deutlichen und vor allem keine systematischen Differenzen zur Ausgangsmessung. Man kann daraus folgern, dass die motorische Schwelle ein, auch über längere Zeit, individuell konstanter Wert ist und als guter Parameter zur Einschätzung der motorischen Exzitabilität gelten kann (s. Tabelle 04).

Tabelle 04 : Mittelwerte der Differenz (Schwelle (01) – Schwelle (02)) im Betrag

Stimulator	Stromrichtung	Mittelwert der Differenz beider Messungen (normiert)	Mittelwerte der Differenz beider Messungen [% MSI]
Dantec	(p-a)	$0,89 \pm 0,69$	$5,17 \pm 3,99$
Dantec	(a-p)	$1,24 \pm 0,77$	$7,16 \pm 4,40$
Magstim	(p-a)	$0,75 \pm 0,42$	$2,77 \pm 1,58$
Magstim	(a-p)	$0,46 \pm 0,28$	$1,69 \pm 1,06$

In Abbildung 12 sind die absoluten Differenzen der normierten Schwellenwerte aus der ersten und zweiten Messung für jede Versuchsperson neben den zugehörigen Mittelwerten dargestellt. Es fällt auf, dass die Magstim-Schwellenwerte deutlich besser reproduziert sind, aber auch, dass es bei den Dantec-Werten Abweichungen in beide Richtungen gibt. Es lässt sich kein systematischer Effekt erkennen.

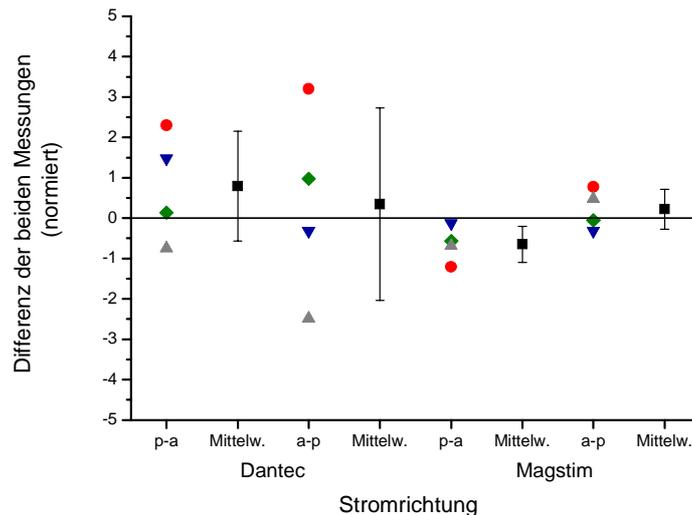


Abb.12: **Motorische Schwelle: Absolute Differenz der normierten Schwellenwerte aus erster und zweiter Messung (Messung 01 - Messung 02)** bei vier untersuchten Personen für alle vier verschiedenen Bedingungen mit zugehörigen Mittelwerten und Standardabweichung. Individuelles Symbol s. Tabelle 01; a-p: antero-posteriorer Stromfluss; p-a: postero-anteriorer Stromfluss.

Bei der statistischen Auswertung bestätigten sich die Ergebnisse der ersten Messung. Die Haupteffekte für die Faktoren „Gerät“ und „Stromrichtung“ sind auch bei der Reproduktionsmessung wieder signifikant:

Faktor „Gerät“: $F(1,3) = 40,84$; $p < 0,008$; Faktor „Stromrichtung“: $F(1,3) = 15,72$; $p < 0,03$.

Auch bei der Betrachtung aller motorischen Schwellenwerte dieser vier Versuchspersonen fiel auf, dass es keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Gerät“ und „Stromrichtung“ gibt ($F(1,3) = 0,03$; $p < 0,9$).

3.2. Phosphenschwellen

3.2.1. Phänomenologie der Phosphene

Die Versuchspersonen beschrieben die wahrgenommenen Phosphene meistens als Lichtblitze oder leuchtende Flächen, die nur während des Stimulus kurz aufleuchteten und dann sofort wieder verschwanden. In der ersten Sitzung fiel es den Probanden deswegen oft schwer, sie vollständig wahrzunehmen und im Gesichtsfeld genau zu lokalisieren. Es erforderte eine gewisse Übung, um dies zu können. In der Regel wurden weiße oder graue „Flecken“ mit individuell sehr unterschiedlichen Formen beschrieben. Im Bereich der Schwellenintensitäten erinnerten sie an blasse Wolken. Sehr oft kamen keilförmige Flächen vor, deren Spitze auf den Fixationspunkt zeigte, aber auch kreis- und bogenförmige Elemente mit eher konzentrischem Verlauf wurden beobachtet. Phosphene sind in ihrer Lage im Gesichtsfeld konstant. Sie bewegen sich auch bei wechselnder Blickrichtung entsprechend mit. Meistens konnten unsere Versuchspersonen die innere Begrenzung ihrer Phosphene sehr genau im Gesichtsfeld lokalisieren, während der äußere Rand eher als verschwommen und ungenau beschrieben wurde. Insgesamt wurden bei unseren Experimenten wesentlich mehr periphere Phosphene wahrgenommen als zentrale. Die von Marg und Rudiak (1994) festgelegte Grenze von 4° Sehwinkel stellte bei unseren Versuchspersonen keine wirkliche Grenze dar. Sehr viele Phosphene wurden beschrieben, die innerhalb und außerhalb dieser Grenze lagen. Die Größe der Phosphene hängt dabei auch stark von der Stimulationsintensität ab. Je höher die Energie ist, die man appliziert, um so größer wird auch die Fläche, die das zugehörige Phosphen im Gesichtsfeld ausfüllt (s. Abb.14).

Nur eine der in unserem Labor getesteten Versuchspersonen beschrieb reproduzierbar Phosphene, die ausschließlich in einem der oberen Quadranten des Gesichtsfelds lagen. Diese Versuchsperson hat aber an den Schwellenmessungen nicht teilgenommen. Allerdings kam es auch bei anderen Probanden gelegentlich vor, dass die Lichtwahrnehmungen im Bereich des horizontalen Meridians etwas in den oberen Quadranten überlappten. In der Regel befanden sich die Phosphene in den beiden unteren Quadranten des Gesichtsfelds. Farbige Phosphene wurden bei den Schwellenmessungen nicht beobachtet. Bei manchen Versuchspersonen hatten die Phosphene hellere und

dunklere Anteile, andere beschrieben ihre Wahrnehmungen nicht als Helligkeitsunterschied, sondern als Flächen oder Körper, die sich vom Bildschirm abhoben. Insgesamt sind die von den Versuchspersonen beschriebenen Phosphene in Form und Struktur sehr unterschiedlich. Für die einzelne Versuchsperson änderte sich jedoch die Wahrnehmung bei den verschiedenen Geräten und Stromrichtungen nicht.

3.2.2. Phosphenschwellenbestimmung bei verschiedenen Stromrichtungen

Es stellte sich die Frage, wie sich die Schwellenwerte für Phosphene wahrnehmung verhalten, wenn man die Richtung des induzierten Stroms variiert. Aus diesem Grund wurden zunächst bei drei geübten Versuchspersonen vier Phosphenschwellen bestimmt. Die Spule wurde jeweils um 90° gedreht, so dass der Strom in vier verschiedene, jeweils senkrecht aufeinander stehende Richtungen floss (s. Abb.13). Hierbei wurde vor der Schwellenmessung zunächst mit der jeweiligen Stromrichtung über der linken Hemisphäre nach dem Ort gesucht, an dem sich ein möglichst starkes und gut wahrnehmbares Phosphen mit der geringsten Stimulationsintensität provozieren ließ. Diese Stelle, die also eine Position der Spule am Schädel meint, bezeichnen wir als „optimale“ Stelle.

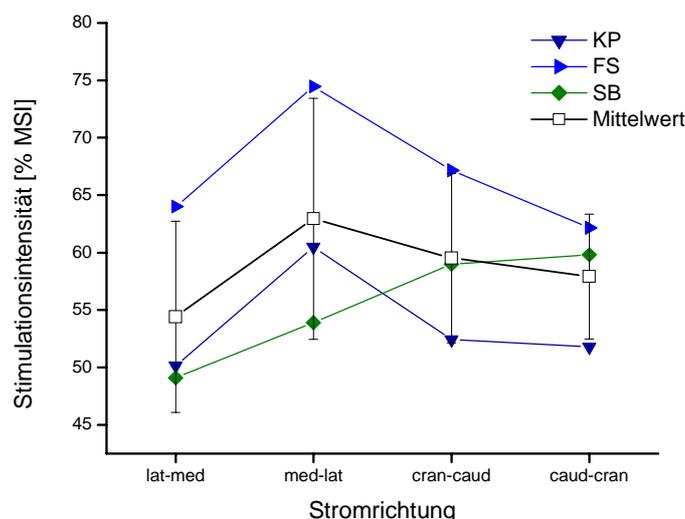


Abb.13: **Phosphenschwelle: Werte von drei Versuchspersonen für vier verschiedene Stromrichtungen.** Dargestellt sind die einzelnen Schwellenwerte mit Gesamtmittelwert und zugehöriger Standardabweichung in Abhängigkeit vom induzierten Stromfluss im Gehirn; linke Hemisphäre; Dantec-Stimulator. Individuelle Symbole s. Tabelle 01; Stromrichtungen: lat-med = latero-medial, med-lat = latero-mediale, cran-caud = cranio-caudal, caud-cran = caudo-cranial.

Es fiel auf, dass die Schwellenwerte für vertikalen Stromfluß im Gehirn, unabhängig von der Stromrichtung, in etwa im gleichen Bereich lagen, während bei den Schwellenwerten für horizontalen Stromfluß ein Trend zu erkennen ist (s. Tabelle 05). Die Schwelle für die (l-m)-Stromrichtung war bei allen Versuchspersonen niedriger als die Werte für die entgegengesetzte Stromrichtung. Obwohl die anatomische Varianz im visuellen Kortex wesentlich höher ist als im motorischen, zeigte sich dieser Effekt bei allen drei Versuchspersonen in jeweils zwei Messungen. Die Mittelwerte der vertikalen Stromrichtungen lagen zwischen den Mittelwerten für latero-medialen und medio-lateralen Stromfluss. Sie unterschieden sich kaum voneinander. Aufgrund dieses Ergebnisses im Vorexperiment haben wir die folgenden Schwellenmessungen nur mit horizontal verlaufenden Strömen durchgeführt.

Tabelle 05: Mittelwerte für PT von drei Versuchspersonen, linke Hemisphäre, Dantec-Stimulator

Stromrichtung im Gehirn	Mittelwert PT [% MSI]
latero-medial	54,41 ± 8,3
medio-lateral	62,94 ± 10,5
cranio-caudal	59,52 ± 7,4
caudo-cranial	57,92 ± 5,4

3.2.3. Bestimmung der Phosphenschwellen

Wie bereits beschrieben, wurden alle Schwellenmessungen an einer zuvor bestimmten, optimalen Stelle durchgeführt (s. 2.4.2. Spulenposition). Die Phosphene einer bestimmten Position können allerdings, in Abhängigkeit von der Stimulationsintensität, sehr unterschiedlich aussehen. Generell gilt: Je höher die Intensität, desto größer und deutlicher ist das Phosphen. In Abbildung 14 sind exemplarisch die äußeren Konturen der wahrgenommenen Phosphene einer Versuchsperson bei einer Messbedingung für verschiedene Stimulationsintensitäten dargestellt. Das kleinste Phosphen nahm die Versuchsperson bei 45 % MSI wahr (gelb). Bei Intensitäten unter 45% MSI konnte die Versuchsperson kein Phosphen wahrnehmen. Mit steigender Intensität nimmt die Größe der Phosphene zu. Der äußere schwarze Rand stellt den Bildschirmrand dar (max. Sehwinkel = 36°).

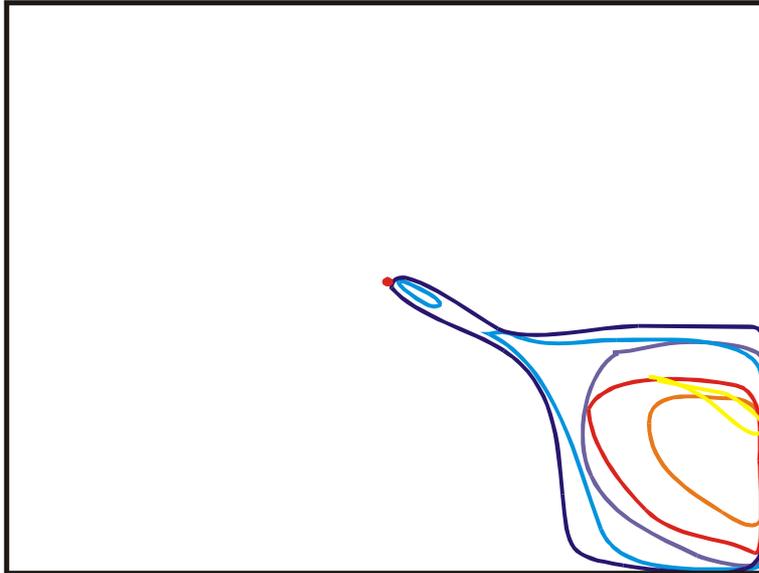


Abb.14: **Phosphenschwelle: Konturen der Phosphene bei unterschiedlicher Stimulationsintensität.**

Äußere Konturen der Phosphene einer Versuchsperson bei einer Schwellenmessung mit dem Dantec-Stimulator über der linken Hemisphäre für unterschiedliche Stimulationsintensitäten. Es wurde stets an der selben Stelle stimuliert. Die Kontur des Phosphenes der niedrigsten Intensität ist gelb dargestellt, die der höchsten dunkelblau (45,47,49,51,53,55 [% MSI]).

Es scheint, als würde sich das Phosphen mit zunehmender Stimulationsintensität von einer Stelle des Gesichtsfeldes aus in dem zugehörigen Quadranten ausbreiten. Dabei bleibt der Bereich des Gesichtsfeldes, in dem das Phosphen mit der niedrigsten Stimulationsintensität auftrat, immer Teil der Phosphene bei höherer Stimulationsintensität. Bei der dargestellten Messung lag der Stimulationsort über der linken Hemisphäre (Abstand von der Mittellinie > 2 cm). Das Phosphen war zunächst klein und blass (gelbe Kontur). Je höher die Stimulationsintensität eingestellt wurde, desto größer wurde es. Allerdings blieb das Phosphen, gemäß der retinotopen Organisation des visuellen Kortex, auf den rechten, unteren Quadranten begrenzt.

Die Phosphenschwellenwerte zeigten einen deutlichen Unterschied zwischen den beiden entgegengesetzten Stromrichtungen. Bei allen sechs Versuchspersonen lag die Schwelle für die (m-l)-Stromrichtung höher als die Schwelle für die (l-m)-Stromrichtung (s. Abb.15 und Abb.16). Wie schon bei der Bestimmung der motorischen Schwellen fiel auf, dass die einzelnen Versuchspersonen sehr unterschiedliche Schwellenniveaus

besitzen. So variieren die gemessenen Werte beim Dantec-Gerät um 29 % MSI und beim Magstim-Stimulator um 25 % MSI (s. Abb.15).

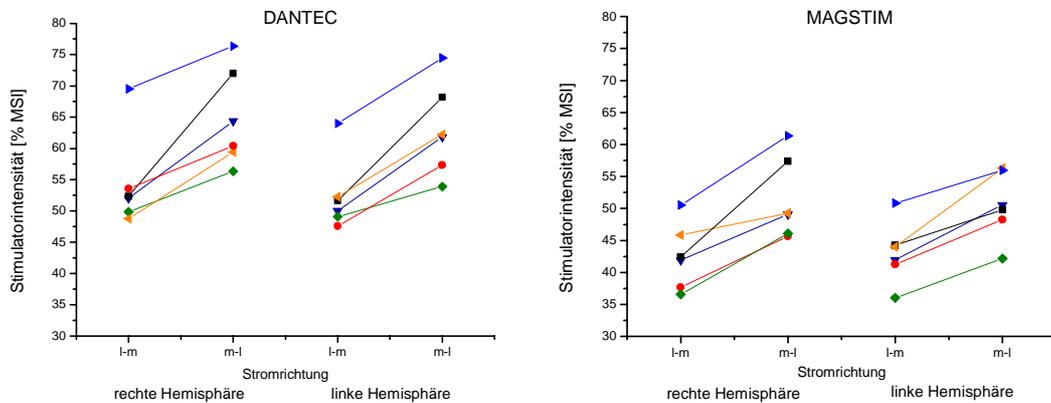


Abb.15: **Phosphenschwelle: Einzelwerte der sechs Versuchspersonen.** Die Schwellenwerte der einzelnen Versuchspersonen sind für beide Magnetstimulatoren (Dantec, Magstim) und dabei jeweils für rechte und linke Hemisphäre und beide Stromrichtungen dargestellt. Symbole der Versuchspersonen s. Tabelle 01. I-m = latero-medial; m-l = medio-lateral. Auf der Ordinate sind die Schwellenwerte in % MSI angegeben.

Diese Werte wurden wiederum auf die unterschiedliche Ausgangsleistung der Magnetstimulationsgeräte normiert, um sie vergleichbar zu machen (s. Abb.17).

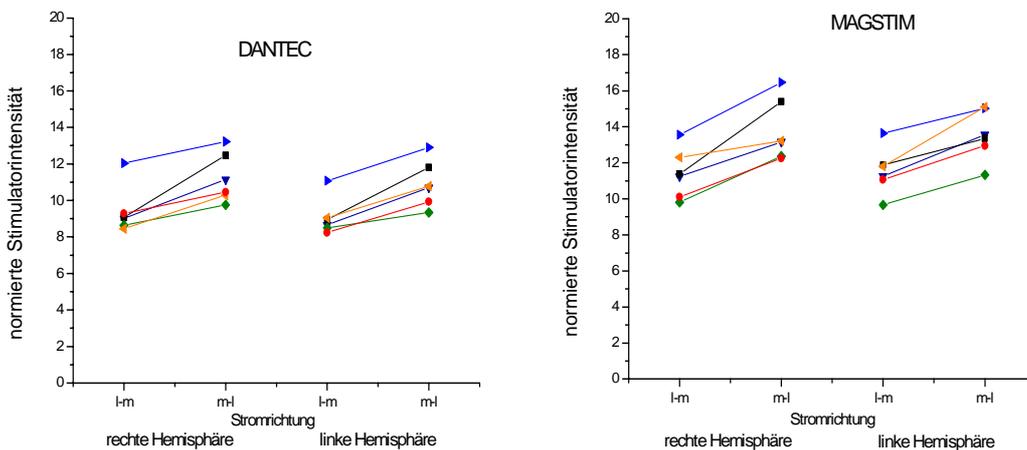


Abb.16: **Phosphenschwelle: Normierte Einzelwerte der sechs Versuchspersonen.** Die Schwellenwerte der einzelnen Versuchspersonen sind für beide Magnetstimulatoren (Dantec, Magstim) und dabei jeweils für rechte und linke Hemisphäre und beide Stromrichtungen dargestellt. Symbole der Versuchspersonen s. Tabelle 01. I-m = latero-medial; m-l = medio-lateral, Auf der Ordinate sind die Schwellenwerte in % MSI angegeben. Normiert wurde auf die maximale Ausgangsleistung der Geräte.

Es zeigte sich, dass die normierten Schwellenwerte des Dantec-Stimulators niedriger waren als die des Magstim-Geräts (s. Tabelle 06). Dieser Effekt war auch schon bei der Messung der motorischen Schwellen aufgetreten (vgl. Abb.08).

Tabelle 06 : Mittelwerte der Phosphenschwellen, sechs Versuchspersonen

Hemisphäre	Stimulator	Stromrichtung	Mittelwerte (normiert)	Mittelwerte [% MSI]
links	Dantec	(l-m)	9,1 ± 1,0	52,4 ± 5,9
		(m-l)	10,9 ± 1,3	63,0 ± 7,4
	Magstim	(l-m)	11,6 ± 1,3	43,1 ± 4,8
		(m-l)	13,6 ± 1,4	50,5 ± 5,3
rechts	Dantec	(l-m)	9,4 ± 1,3	54,4 ± 7,6
		(m-l)	11,2 ± 1,4	64,8 ± 7,8
	Magstim	(l-m)	11,4 ± 1,4	42,5 ± 5,2
		(m-l)	13,8 ± 1,7	51,5 ± 6,4

Die statistische Auswertung ergab einen deutlich signifikanten Unterschied für den Faktor „*Stromrichtungen*“ ($F(1,5) = 78,36; p < 0,0002$).

Bildet man nun den Quotienten der visuellen Schwellen für die beiden Stromrichtungen (jeweils den Mittelwert von rechter und linker Hemisphäre für (m-l) und (l-m)),

$$r = \frac{\text{Schwelle}(m-l)}{\text{Schwelle}(l-m)},$$

so erhält man sehr unterschiedliche Werte ($1,07 < r < 1,37$), die aber, wie schon bei der Bestimmung der motorischen Schwellen, individuell sehr konstant sind (s. Abb.21). Es ergibt sich ein Mittelwert von r (gesamt) = $1,19 \pm 0,02$ (Mittelwerte: r (Magstim) = $1,19 \pm 0,08$; r (Dantec) = $1,20 \pm 0,09$). Die Phosphenschwellenwerte sind für die medio-laterale Stromrichtung um ca. 20% höher als für die latero-mediale. Analog zum motorischen Kortex gibt es für die Auslösung von Phosphenen über dem okzipitalen Kortex eine Vorzugsrichtung. Diese Vorzugsrichtung ist unabhängig vom Gerät und von den verschiedenen Spulengeometrien bei beiden Hemisphären nachweisbar (s. Abb.17).

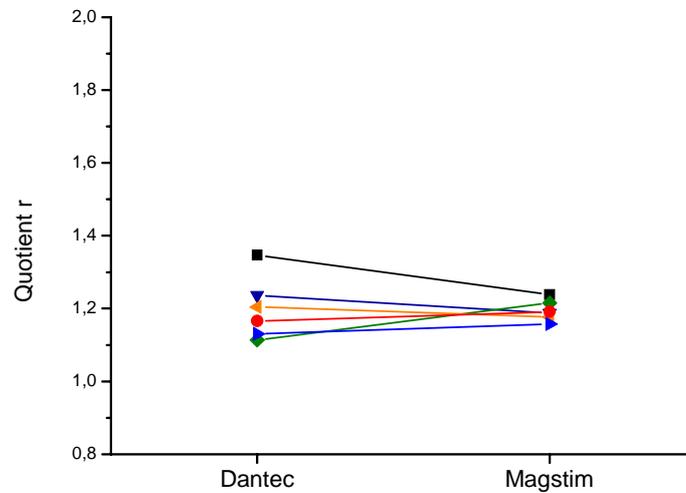


Abb.17: **Phosphenschwelle: Relation der beiden entgegengesetzten Stromrichtungen.** Einzelwerte des Quotienten $X_o(m-l)/X_o(l-m)$ für sechs Versuchspersonen. Dargestellt sind die Quotienten der Werte der entgegengesetzten Stromrichtungen für beide Geräte (Dantec und Magstim). Es sind jeweils Mittelwerte der beiden Hemisphären dargestellt. Individuelle Symbole s. Tabelle 01.

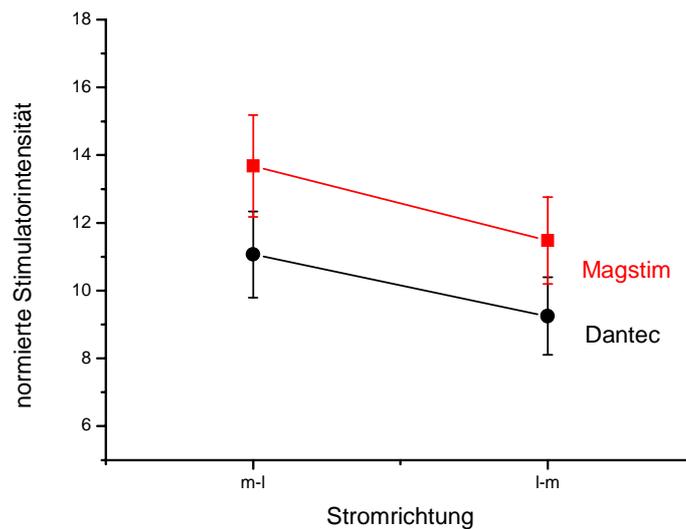


Abb.18: **Phosphenschwelle: Normierte Mittelwerte beider Geräte.** Dargestellt sind die Mittelwerte aller sechs Versuchspersonen (jeweils rechte und linke Hemisphäre), dargestellt für die beiden entgegengesetzten Stromrichtungen und beide Magnetstimulationsgeräte. m-l: medio-lateraler Stromfluss, l-m: latero-medialer Stromfluss.

Für den Vergleich der beiden *Magnetstimulationsgeräte* gibt es einen statistisch signifikanten Haupteffekt ($F(1,5) = 87,97$; $p < 0,0002$), jedoch keine Interaktion der beiden Faktoren ($F(1,5) = 2,61$; $p < 0,17$).

Man kann nun für alle Probanden einen Quotienten der beiden Geräte errechnen:

$$g = \frac{\text{Schwelle}(\text{Magstim})}{\text{Schwelle}(\text{Dantec})}$$

$$(m-l) : \quad g = 1,24 \pm 0,07 ;$$

$$(l-m) : \quad g = 1,26 \pm 0,11 ;$$

$$\text{Gesamtmittelwert} : \quad g = 1,24 \pm 0,09 .$$

Die Schwellenwerte des Magstim-Geräts liegen nach der Normierung im Mittel 24 % höher als die des Dantec-Stimulators. Dagegen zeigte der Faktor „*Hemisphäre*“ keinen statistisch signifikanten Unterschied: ($F(1,5) = 1,39$; $p < 0,29$).

3.2.4. Reproduktion der Phosphenschwellen

Die als „Phosphenschwelle“ bezeichneten Werte sind Mittelwerte aus mindestens drei Einzelmessungen. Um zu sehen, wie stark die X_0 -Werte der Einzelmessungen differieren, wurde zunächst die maximale Differenz der X_0 -Werte aus den Einzelmessungen berechnet. In Abbildung 19 sind diese maximalen Differenzen der drei Einzelwerte als Histogramm dargestellt. Die Ordinate gibt dabei die Anzahl der Differenzwerte an, die in dem auf der x-Achse angegebenen Intervall liegen. Beispielsweise lagen die maximalen Differenzen der drei Einzelmessungen in vier Fällen im Intervall zwischen 0 und 0,5 % MSI. Die Schwellenwerte ließen sich also bei allen Versuchspersonen sehr gut reproduzieren. Andererseits gab es auch drei Fälle, in denen die maximalen Differenzen über 4% MSI betragen. Der Median aller 75 Differenzwerte von 1,69 % MSI zeigt, dass die Schwankungen der einzelnen

Schwellenwerte insgesamt sehr gering sind. Die Phosphenschwellen sind also sehr gut reproduzierbar.

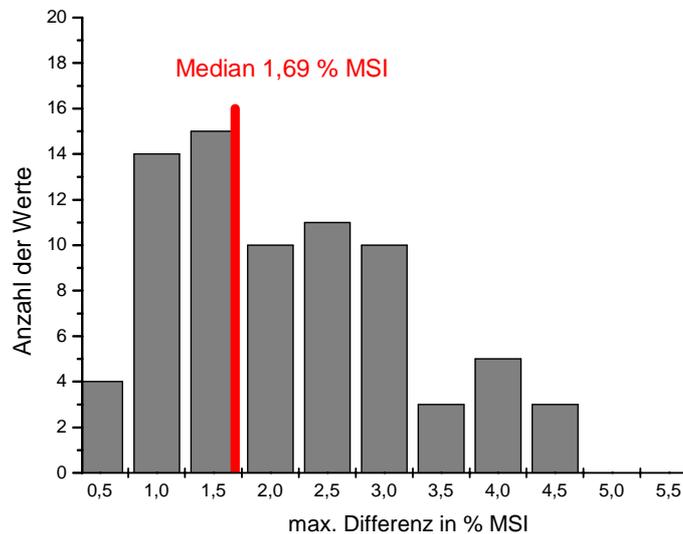


Abb.19: **Phosphenschwelle: Maximale Differenz der Schwellenwerte von drei Einzelmessungen für eine Bedingung.** Die Differenzen werden in Abhängigkeit von ihrer Größe (x-Achse) dargestellt. Die y-Achse zeigt die Anzahl der Differenzwerte, die in einem Intervall der x-Achse liegen. Der Median von insgesamt 75 betrachteten Differenzwerten liegt bei 1,69 % MSI. Die Werte setzen sich aus den Messungen mit vier verschiedenen Stromrichtungen (Abb.14), den Phosphenschwellenmessungen und der Reproduktion zusammen.

Es bleibt die Frage, wie konstant die visuellen Schwellenwerte über längere Zeit sind. Dazu haben wir bei fünf der sechs Versuchspersonen aus dem ersten Experiment die Schwellenmessungen für die linke Hemisphäre wiederholt (s. Abb.20). Die Reproduktionsmessungen fanden in einem Zeitraum von vier bis sechs Monaten nach der ersten Schwellenmessung statt. Abbildung 20 zeigt, dass es keine großen Unterschiede zwischen den beiden Messungen gab, vor allem keine systematischen. Dies spricht dafür, dass PT auch über längere Zeit ein konstanter, individueller Parameter ist. Die maximale Abweichung von erster und zweiter Messung beträgt im Mittel weniger als 2 % MSI (vgl. Abb.20, Abb.21 und Tabelle 07).

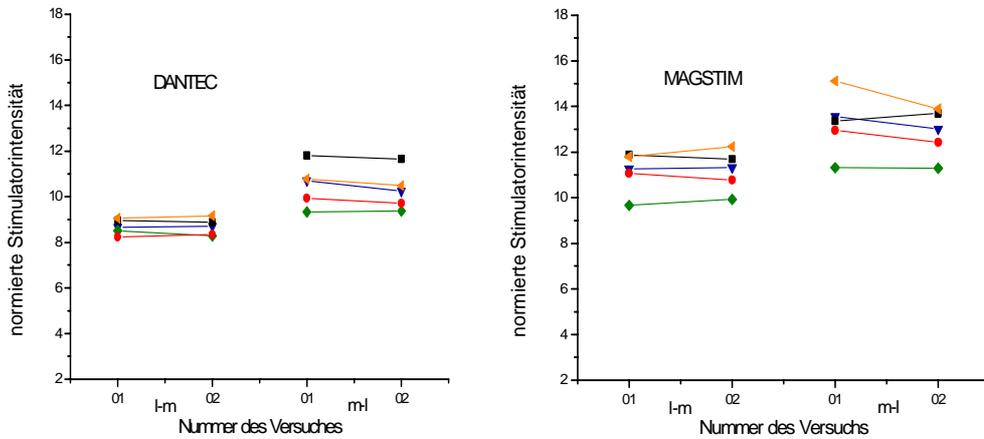


Abb.20: Phosphenschwelle: Reproduzierbarkeit, Vergleich der Einzelmeßwerte der ersten (01) Schwellenmessung und der Reproduktion drei Monate später (02). Dargestellt sind die normierten Schwellenwerte von fünf Versuchspersonen, beide Magnetstimulationsgeräte (Dantec, Magstim), beide Stromrichtungen. Die Messungen wurden an der linken Hemisphäre durchgeführt. Individuelle Symbole s. Tabelle 01. l-m = latero-medial, m-l = medio-lateral.

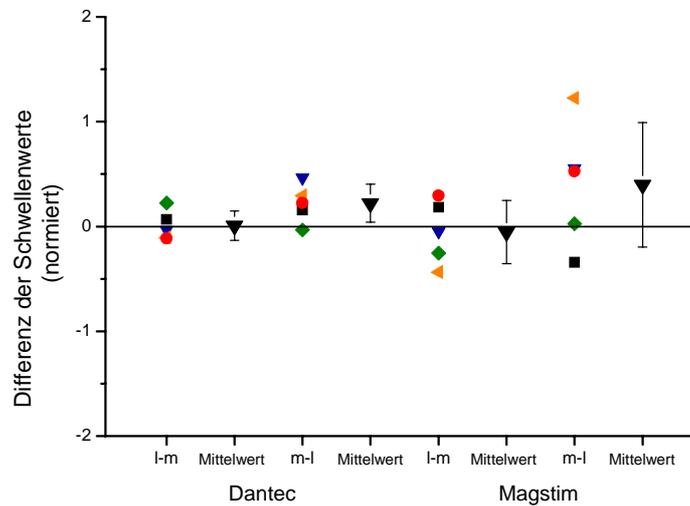


Abb.21: Phosphenschwelle: Differenz der normierten ersten und zweiten Phosphenschwellenwerte der einzelnen Versuchspersonen (fünf) und zugehörige Mittelwerte mit Standardabweichung, dargestellt für beide Geräte und beide Stromrichtungen. Die Messungen wurden über der linken Hemisphäre durchgeführt. Individuelle Symbole s. Tabelle 01. m-l :medio-lateraler Stromfluss, l-m: latero-medialer Stromfluss.

Tabelle 07 : Differenz der beiden Messungen für beide Stromrichtungen und beide Geräte

Stimulator	Stromrichtung	Mittelwert der Differenz beider Messungen (normierte Werte)	Mittelwert der Differenz beider Messungen [% MSI]
Dantec	l-m	0,23 ± 0,16	1,36 ± 0,93
Dantec	m-l	0,11 ± 0,07	0,63 ± 0,41
Magstim	l-m	0,24 ± 0,14	0,91 ± 0,53
Magstim	m-l	0,53 ± 0,44	1,99 ± 1,64

In den Daten der ANOVA-Statistik zeigt sich, dass es einen ganz knapp statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Schwellenwerten der einzelnen Versuchspersonen in *erster und zweiter Messung* gibt: $F(1,4) = 8,8$; $p < 0,04$. Die Schwellenwerte waren bei der Reproduktion höher als bei der ersten Messung.

Die schon im Hauptexperiment beschriebenen Unterschiede in den Schwellenwerten der entgegengesetzten Stromrichtungen und der beiden unterschiedlichen Magnetstimulationsgeräte traten auch bei der Reproduktion wieder auf:

Variable „*Stromrichtung*“ : $F(1,4) = 81,27$; $p < 0,0008$;

Variable „*Geräte*“ : $F(1,4) = 106,1$; $p < 0,0005$.

3.2.5. Phosphenschwellenmessungen bei verschiedenen Hintergrundluminanzen

Die bisher dargestellten Phosphenschwellen sind einheitlich bei einer Hintergrundluminanz von 0,5 cd/m² bestimmt worden. Um den Einfluß der Hintergrundluminanz auf die Wahrnehmbarkeit von Phosphenen zu untersuchen, wurde diese nun systematisch verändert.. Es wurden folgende Hintergrundluminanzen getestet: 3200 cd/m², 100 cd/m², 0,5 cd/m² und geschlossene Augen. Bei allen Versuchspersonen wurde die rechte Hemisphäre in der „optimalen“ Stromrichtung (l-m) mit dem Dantec-Magnetstimulator stimuliert. Da nur ein Gerät zum Einsatz kam, war es nicht notwendig, die Schwellenwerte zu normieren. Die Versuchspersonen hatten jeweils ca. zwei Minuten Zeit, zu adaptieren, nur bei der Bedingung „geschlossene Augen“ hatten sie etwas länger Zeit. Unter dieser Bedingung saßen die Versuchspersonen im vollkommen abgedunkelten Raum (Monitor ausgeschaltet) und sollten mit geschlossenen

und verbundenen Augen die Phosphene beurteilen. Das ca. 10 min dauernde Experiment wurde ca. 5 min nach der Abdunklung begonnen. Es wurde nicht erwartet, bis die Versuchsperson vollständig dunkeladaptiert war. Die vier Schwellenmessungen wurden in randomisierter Reihenfolge unmittelbar hintereinander durchgeführt.

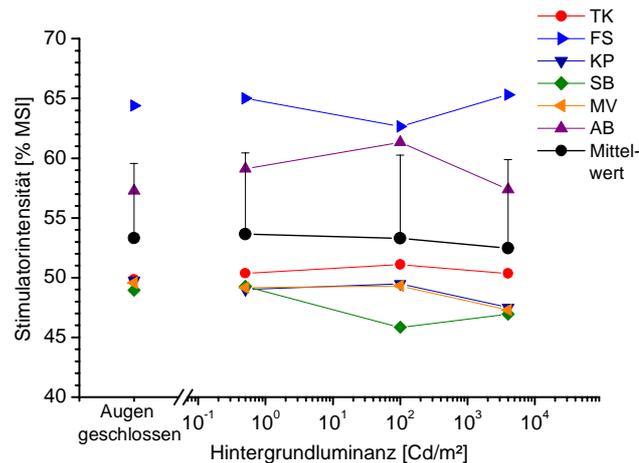


Abb.22: **Phosphenschwellen: Abhängigkeit von der Hintergrundluminanz.** Dargestellt sind Einzelschwellenwerte von sechs Versuchspersonen und Gesamtmittelwert mit Standardabweichung. Alle Messungen wurden für die Bedingung rechte Hemisphäre, Stromfluss latero-medial mit dem Dantec-Stimulationsgerät durchgeführt.

Es zeigt sich, dass die Hintergrundhelligkeit keinen Einfluss auf die Phosphenschwellen hat (s. Abb.22). Die Mittelwerte der einzelnen Bedingungen zeigen keine systematische Änderung. Sie variieren nicht stärker als die oben beschriebenen Phosphenschwellenwerte einer einzelnen Bedingung (Mittelwert der maximalen Differenz der Werte der Versuchspersonen = $2,7 \pm 1,0$ % MSI). Wiederum fallen die großen interindividuellen Unterschiede der Schwellenniveaus auf.

Bei drei der sechs Versuchspersonen aus dem oben beschriebenen Experiment wurden die vier Schwellenmessungen, wiederum in randomisierter Reihenfolge, ein zweites Mal durchgeführt (s. Abb.23). Auch bei der zweiten Messung traten keine systematischen Änderungen auf (Mittelwert 01 m (01) = $53,68 \pm 0,9$ % MSI; Mittelwert der Reproduktion m (02) = $53,9 \pm 0,6$ % MSI, Mittelwert der Einzeldifferenzen der Messungen im Betrag m = $0,85 \pm 0,8$ % MSI; s. Abb.23).

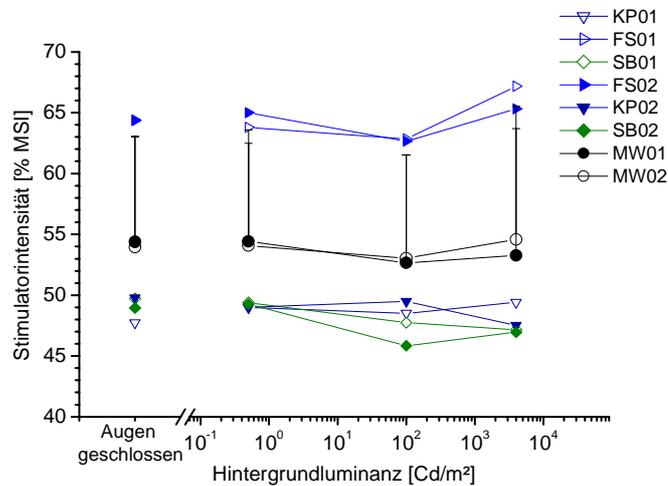


Abb.23: **Phosphenschwelle: Reproduzierbarkeit der Einzelwerte.** Dargestellt sind die Werte von drei Versuchspersonen in Abhängigkeit von der Luminanz des Hintergrundes und die Mittelwerte der Messungen mit Standardabweichung.

3.2.6. Betrachtung der Positionen, an denen die Messungen der Phosphenschwellen durchgeführt wurden

Wie bereits beschrieben, wurde vor jeder Schwellenmessung die „optimale Stelle“ zur Auslösung einer Phosphens bestimmt. Die Einhaltung dieser Stelle wurde dann während der Messung kontrolliert. Es stellte sich nun die Frage, ob es bei den optimalen Spulenpositionen für die beiden Stromrichtungen systematische Unterschiede gab. Die Innenseite der Spule lag während der Schwellenmessungen stets an der Schädeloberfläche. Der angegebene Positionswert bezieht sich auf den geometrischen Mittelpunkt der Spule.

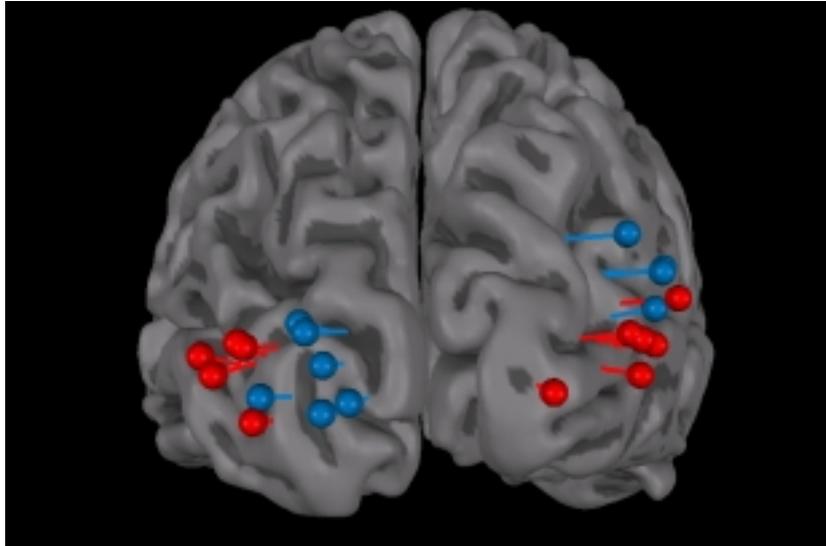


Abb.24: **Phosphenschwelle: Stimulationsorte der Schwellenmessungen bei einer Versuchsperson.** Auf die Kortexoberfläche einer Versuchsperson projizierte Stimulationsorte für beide Stromrichtungen: blaue Pins: Stromfluss links-rechts; rote Pins: rechts-links (Versuchsperson SB, Dantec-Gerät).

In Abbildung 24 sind die Positionen einer Versuchsperson, an denen die Schwellenmessungen durchgeführt wurden, in Relation zum MRI-Bild des Kortex dieser Versuchsperson dargestellt. Die verschiedenen Farben der Pins zeigen die beiden entgegengesetzten Stromrichtungen an. In der rechten Hemisphäre zeigt rot den latero-medialen Stromfluss, also die Vorzugsrichtung, an. Man sieht, dass die roten Pins im Mittel weiter medial liegen als die blauen. Dagegen bedeutet „rot“ bei der linken Hemisphäre dieser Versuchsperson medio-lateralen Stromfluss, also entgegengesetzt zur Vorzugsrichtung. Hier liegen, analog zur rechten Hemisphäre, die blauen Pins im Mittel näher am Interhemisphärenspalt.

Es fällt auf, dass das kortikale Areal, über dem die Schwellen bestimmt wurden, nicht im engeren Sinne ein „hot spot“ ist, sondern sich auf einer größeren Fläche (ca. $2 \times 2 \text{ cm}^2$) erstreckt. Die Schwellenwerte der dargestellten Positionen lagen bei beiden Bedingungen im Bereich von 2 % MSI.

Dies zeigt sich auch in den zugehörigen x-Koordinaten. In dem Kopfkoordinatensystem stellt die x-Achse die transversale Achse dar. In ihr spiegeln sich also Lateralverschiebungen wieder. Die y-Achse stellt die sagittale Achse dar und die z-Achse die frontale.

Es können nun Differenzen zwischen den einzelnen Koordinaten der Spulenpositionen im Kopfkoordinatensystem der einzelnen Probanden für die beiden Stromrichtungen ((l-m) und (m-l)) berechnet werden.

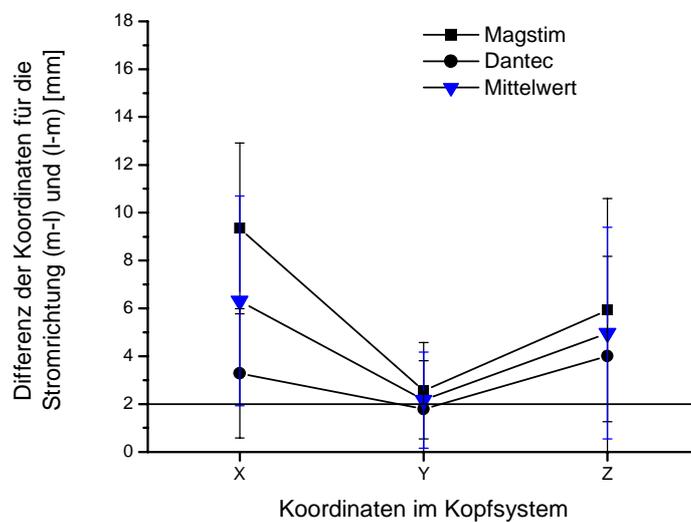


Abb.25: **Phosphenschwelle: Differenzen der Koordinaten im Kopfsystem für die entgegengesetzten Stromrichtungen.** Darstellung der Mittelwerte der Differenzen der einzelnen Koordinaten beider Stromrichtungen; Standardabweichung der Positionierungsanlage = ± 2 mm.

Dabei fällt auf, dass die y- Koordinate sehr wenig, etwa im Bereich der Standardabweichung der Anlage, variiert (s. Tabelle 08). Die Unterschiede in der z-Koordinate sind größer. Am deutlichsten sind jedoch die Unterschiede in der x-Achse. Weiter fällt auf, dass es hier auch einen Unterschied zwischen den beiden Geräten gibt. Die Unterschiede in der x-Koordinate der Positionen bei der geometrisch größeren Magstimspule sind deutlich größer als bei der Dantec-Spule. In Abbildung 26 sind die Differenzen der beiden Stromrichtungen für die acht verschiedenen Bedingungen dargestellt.

Dabei wurde für die rechte Hemisphäre (positive x-Werte) die Berechnung nach folgender Gleichung durchgeführt:

$$d(\text{re}) = \text{Koordinate (m-l)} - \text{Koordinate (l-m)}$$

Für die linke Hemisphäre (negative x-Werte), wurde die Gleichung umgekehrt:

$$d(\text{li}) = \text{Koordinate (l-m)} - \text{Koordinate (m-l)}$$

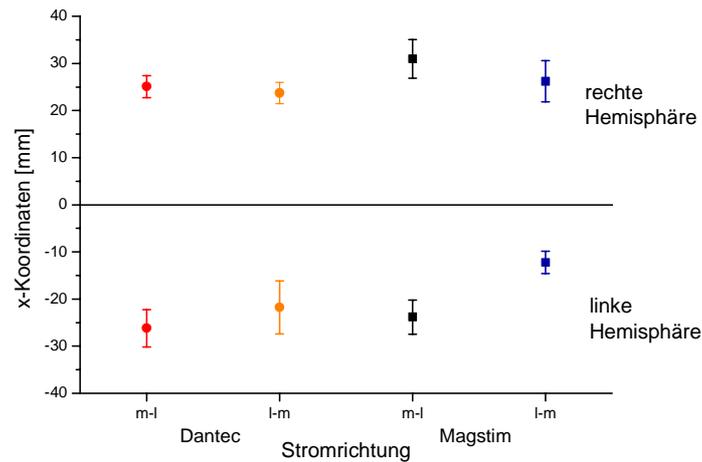


Abb.26: **Phosphenschwelle: Gesamtmittelwerte der x-Koordinaten aller fünf Versuchspersonen mit Standardabweichung.** Dargestellt sind die Mittelwerte der x-Koordinaten der fünf Versuchspersonen jeweils für acht Bedingungen: beide Geräte, beide Stromrichtungen, beide Hemisphären.

Es zeigt sich die Tendenz, dass die Stimulationsorte der Vorzugsstromrichtung weiter medial liegen als die Stimulationsorte der entgegengesetzten Stromrichtung. Dieser Effekt ist allerdings nicht statistisch signifikant.

Tabelle 08 : Mittelwerte der maximalen Differenzen der Koordinaten bei fünf Versuchspersonen

Koordinate	Mittelwert [mm]	Dantec [mm]	Magstim [mm]
X	6,31 ± 4,38	3,28 ± 2,7	9,35 ± 3,57
Y	2,17 ± 2,01	1,78 ± 2,03	2,55 ± 2,02
Z	4,97 ± 4,42	4,01 ± 4,17	5,93 ± 4,67

3.3. Vergleich von motorischen und visuellen Schwellenwerten

Abbildung 27 zeigt die normierten visuellen und motorischen Schwellenwerte der sechs Probanden in der jeweiligen Vorzugsrichtung des stimulierten Kortex für das Dantec-Magnetstimulationsgerät.

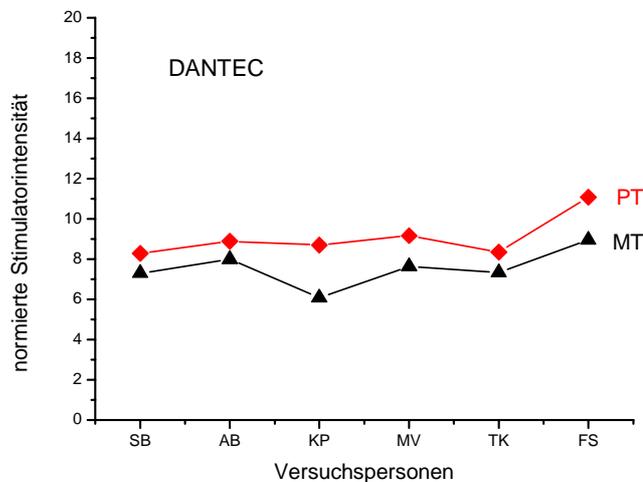


Abb.27: MT und PT der Vorzugsrichtung im Vergleich; Einzelwerte von sechs Versuchspersonen.

Vorzugsrichtung motorisch: Posterior-anterior; visuell: Latero-medial; Gerät: Dantec; linke Hemisphäre.

Betrachtet man die motorischen und visuellen Schwellenwerte des Dantec-Geräts, erhält man den Eindruck, dass die beiden Schwellenwerte voneinander abhängig sind. Die Werte für die Phosphenschwellen liegen im Vergleich stets um ca. 10% höher als die motorischen Schwellen einer Versuchsperson. Trägt man nun die motorischen und visuellen Schwellenwerte der vier verschiedenen Bedingungen gegeneinander auf (s. Abb.27 und Abb.28 links), kann man die Tendenz einer Korrelation erkennen. Bei den anderen drei Bedingungen ist dies jedoch nicht der Fall (s. Abb. 28 rechts und Abb.29).

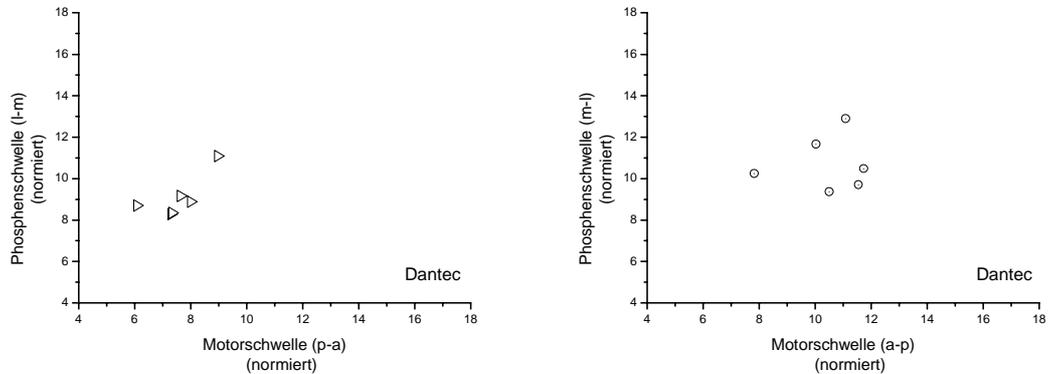


Abb.28: **PT in Abhängigkeit von MT, Einzelwerte für sechs Probanden, Dantec-Stimulationsgerät.** Phosphenschwellenwerte von sechs Versuchspersonen in Abhängigkeit von den zugehörigen Motorschwellen (jeweils die normierten Werte), links: Vorzugsstromrichtungen (motorisch: Postero-anterior; visuell: Latero-medial); rechts: Entgegengesetzte Stromrichtungen.

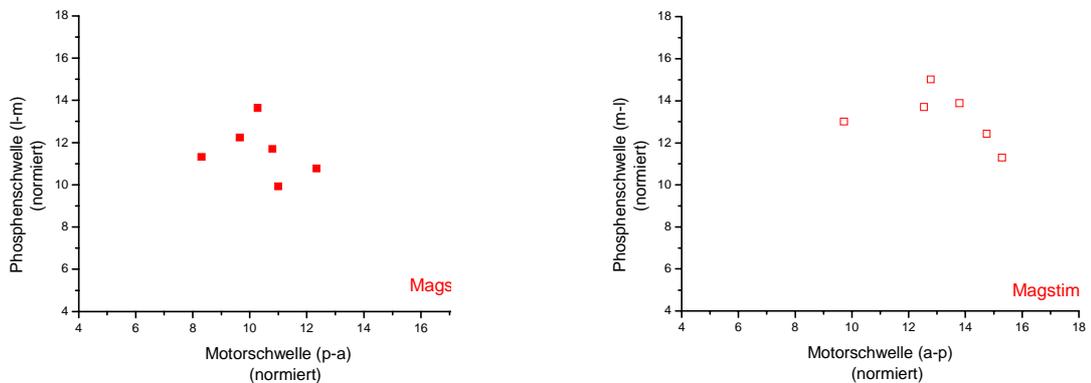


Abb.29: **PT in Abhängigkeit von MT, Einzelwerte für sechs Probanden, Magstim-Stimulationsgerät.** Phosphenschwellenwerte von sechs Versuchspersonen in Abhängigkeit von den zugehörigen Motorschwellen (jeweils die normierten Werte), links: Vorzugsstromrichtungen (motorisch: Postero-anterior; visuell: Latero-medial); rechts: Entgegengesetzte Stromrichtungen.

PT und MT zeigen keine Korrelation. Für den Faktor „*Art der Schwelle*“ (motorisch oder visuell) ergibt sich kein signifikanter Effekt ($F(1,5) = 1,46, p < 0,28$).

Die ANOVA-Statistik aller Messwerte zeigt den schon beschriebenen signifikanten Haupteffekt für die Faktoren „Gerät“ ($F(1,5) = 50,30$, $p < 0,0009$) und „Stromrichtung“ ($F(1,5) = 173,8$, $p < 0,00005$).

Bei näherer Betrachtung der Werte fällt auf, dass es immer dieselben Versuchspersonen sind, die unter der gleichen Bedingung eine höhere motorische als visuelle Schwelle haben oder umgekehrt. Es gibt also keine sichere Korrelation zwischen motorischen und visuellen Schwellen, trotzdem ist das Verhältnis individuell sehr ähnlich (s. Abb.30 und Abb.31). Bei drei Versuchspersonen sind die visuellen Schwellenwerte stets deutlich höher als die motorischen. Bei zwei anderen ist es umgekehrt, nur bei einer Versuchsperson ist dieses Verhältnis für eine Bedingung nicht konstant. Der Quotient scheint also auch unabhängig vom Gerät zu sein.

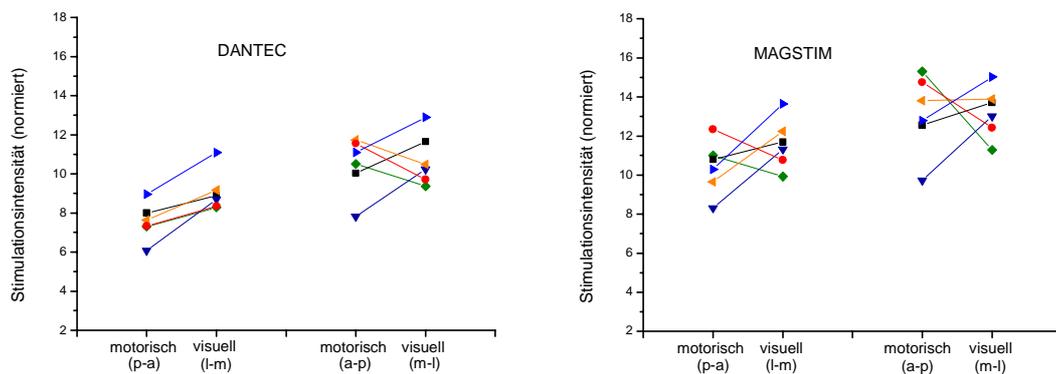


Abb.30: **Einzelwerte für MT und PT von sechs Versuchspersonen.** Dargestellt sind motorische und visuelle Schwellenwerte der sechs untersuchten Versuchspersonen für beide Geräte; rechts: Vorzugsstromrichtung (motorisch (p-a), visuell (l-m)); links: entgegengesetzte Stromrichtung (motorisch (a-p), visuell (m-l)).

In Abbildung 31 sind die Mittelwerte des Quotienten (PT/MT) mit Standardabweichungen dargestellt. In dieser Graphik handelt es sich um Mittelwerte aus den Quotienten der einzelnen Versuchspersonen für die vier verschiedenen Bedingungen. Die vier Bedingungen unterscheiden sich zum einen in der Verwendung der zwei verschiedenen Magnetstimulationsgeräte und zum anderen dadurch, dass entweder PT

und MT der Vorzugsstromrichtung des jeweiligen Kortexareals betrachtet werden oder die Schwellenwerte der entgegengesetzten Stromrichtung.

Es zeigt sich, dass drei der Versuchspersonen für alle vier verschiedenen Bedingungen eine höhere visuelle als motorische Schwelle haben. Bei einer Versuchsperson ist zweimal MT höher als PT und zweimal umgekehrt. Bei den anderen beiden Versuchspersonen ist nur in der ersten Bedingung (Dantec, Vorzugsstromrichtungen) PT höher als MT, in den drei anderen Bedingungen liegt PT unter MT. Es zeigt sich, dass der individuelle Quotient sehr konstant und auch unabhängig vom Stimulationsgerät und von der betrachteten Stromrichtung ist.

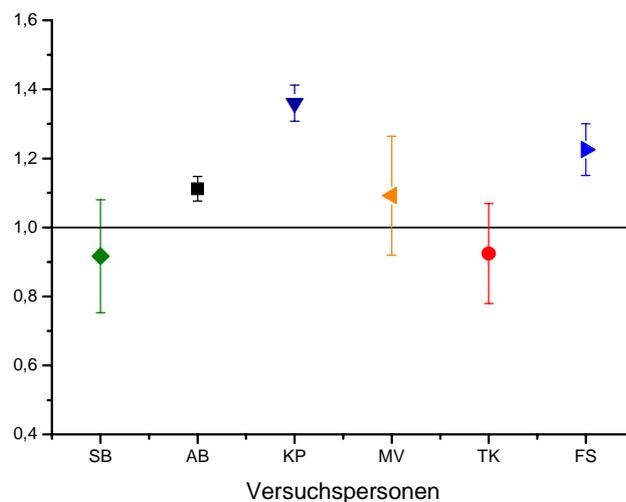


Abb.31: **Einzelne Mittelwerte des Quotienten (PT / MT) bei sechs Versuchspersonen.** Dargestellt sind die individuellen Mittelwerte des Quotienten PT/MT für die vier verschiedenen Bedingungen (zwei Stimulationsgeräte, jeweils Vorzugsstromrichtung und entgegengesetzte Stromrichtung) mit Standardabweichung, Symbole der Versuchspersonen s. Tabelle 01.

3.4. Vergleich der motorischen und visuellen Schwellenwerte mit dem Abstand der Spule vom stimulierten Kortexareal

Neben den bisher betrachteten Grössen wie Stromrichtung und Gerät gibt es noch andere Faktoren, die die Höhe der Schwellen beeinflussen können. Das elektromagnetische Feld fällt mit dem Abstand von der Spule quadratisch ab. Der Abstand der stimulierten Struktur von der Spule ist eine individuelle Größe und könnte für die unterschiedlichen Schwellenniveaus verantwortlich sein. Da noch nicht sicher geklärt ist, welche Struktur durch die TMS stimuliert wird, haben wir den Abstand der Spulenmitte von der Kortexoberfläche jeder Versuchsperson bestimmt.

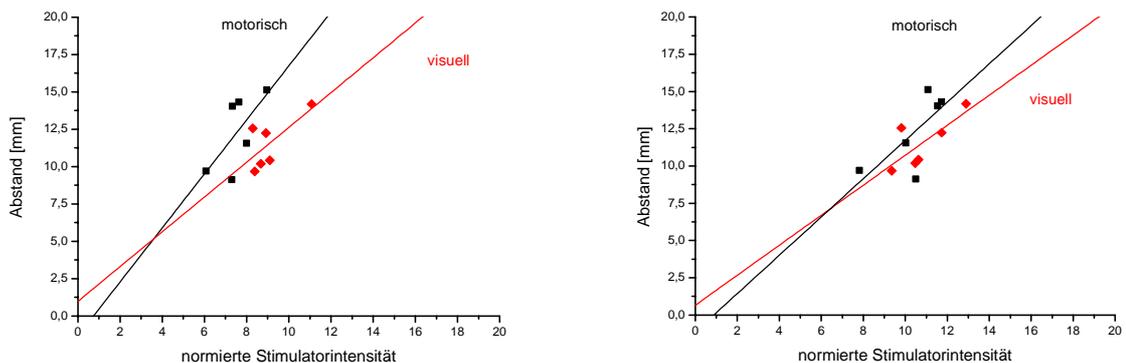


Abb.32: **Dantec-Gerät. Darstellung der Schwellenwerte der einzelnen Versuchspersonen im Vergleich zum gemessenen Abstand der Spule vom zugehörigen Kortexareal.** Dargestellt sind die mit dem Magstim-Stimulator bestimmten Schwellen. Links: Vorzugsstromrichtungen ((latero-medial) zur Bestimmung von PT und (postero-anterior) zur Bestimmung von MT). Rechts: (medio-lateral) und (antero-posterior). Funktion der angepasste Geraden s. Tabelle 09.

Diese im MRT-Bild der einzelnen Versuchspersonen bestimmten Abstände der geometrischen Spulenmitte von der Kortexoberfläche des jeweiligen Areals werden nun mit den gemessenen Schwellenwerten verglichen (s. Abb.32 und Abb.33).

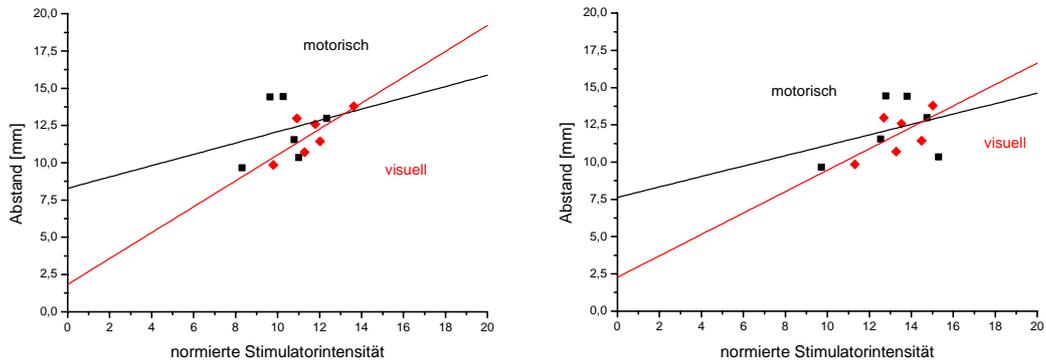


Abb.33: **Magstim-Gerät. Darstellung der Schwellenwerte der einzelnen Versuchspersonen im Vergleich zum gemessenen Abstand der Spule vom zugehörigen Kortexareal.** Dargestellt sind die mit dem Magstim-Stimulator bestimmten Schwellen. Links: Vorzugsstromrichtungen ((latero-medial) zur Bestimmung von PT und (postero-anterior) zur Bestimmung von MT). Rechts: (medio-lateral) und (antero-posterior). Funktion der angepasste Geraden s. Tabelle 09.

Weder für die motorischen noch für die visuellen Schwellen erreicht der Vergleich mit den gemessenen Spulenabständen vom Kortex das Signifikanzniveau von 0,05. Bei den visuellen Schwellenwerten läßt sich jedoch die Tendenz dazu vermuten. Insgesamt scheint die Beobachtungsanzahl zu gering, um eine sichere Aussage einer Korrelation treffen zu können.

Tabelle 09 : Funktionen der linearen Fits aus Abb.33 und Abb.34, Verhältnis der Schwellenwerte zum Abstand der Spule von der Kortexoberfläche

Stimulator	Art der Schwelle	Stromrichtung	y-Achsenabschnitt der Regressionsgerade	Steigung der Regressionsgerade	p-Wert der Regressionsgerade
Dantec	visuell	(l-m)	$0,97 \pm 5,6$	$1,16 \pm 0,6$	$< 0,13$
		(m-l)	$0,65 \pm 4,8$	$1,01 \pm 0,4$	$< 0,08$
	motorisch	(p-a)	$-1,34 \pm 7,6$	$1,81 \pm 1,0$	$< 0,14$
		(a-p)	$-1,14 \pm 6,4$	$1,29 \pm 0,6$	$< 0,10$
Magstim	visuell	(l-m)	$1,82 \pm 4,5$	$0,87 \pm 0,4$	$< 0,09$
		(m-l)	$2,26 \pm 5,8$	$0,72 \pm 0,4$	$< 0,17$
	motorisch	(p-a)	$8,29 \pm 7,6$	$0,38 \pm 0,7$	$< 0,63$
		(a-p)	$7,63 \pm 6,4$	$0,35 \pm 0,5$	$< 0,51$

4. Diskussion

Die transkranielle Magnetstimulation ist eine aktuelle Technik zur Erforschung des menschlichen Kortex. Mit dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion ist es möglich, zerebrale Funktionsabläufe direkt zu beeinflussen. So hat sich diese Technik zu einem wichtigen Werkzeug der modernen Hirnforschung entwickelt. Mit Hilfe der TMS werden neben direkten Störungen kortikaler Prozesse auch kortikale Erregbarkeitsschwellen bestimmt. Sie dienen der Einschätzung individueller kortikaler Exzitabilität. Ein Parameter, der dafür häufig verwendet wird, ist MT, die motorische Schwelle. In einer früheren Arbeit (Kammer et al., 2001) wurde bereits ein Messverfahren für MT vorgestellt, mit dessen Hilfe verschiedene Strompulsformen und zwei unterschiedliche Magnetstimulationsgeräte verglichen wurden. Dieses Verfahren möchten wir hier noch einmal darstellen, die einzelnen Bedingungen erläutern und die Reproduzierbarkeit von MT mit diesem Messverfahren über längere Zeit betrachten.

Ausgehend von diesen Messungen im motorischen System wird ein neues Schwellenbestimmungsverfahren für den visuellen Kortex vorgestellt. Hierbei wurden Wahrnehmungsschwellen für Phosphene bestimmt. In diesen Experimenten zeigten sich neben vielen Gemeinsamkeiten der beiden Kortexareale auch einige Unterschiede, auf die im Folgenden näher eingegangen wird. Als wichtiger Faktor stellte sich wiederum die Richtung des im Gehirn induzierten Stroms heraus. So konnte erstmals der Unterschied verschiedener Stromrichtungen für die Phosphenschwellen quantifiziert werden. Auch andere Faktoren, die Einfluß auf die Höhe der Schwellen haben könnten, wie Hemisphäre, Stimulationsgerät, Schädeldicke und Luminanz des Hintergrundes wurden untersucht. Noch ist nicht eindeutig geklärt, wo der Entstehungsort der Phosphene liegt. Betrachtet werden diesbezüglich die Positionen, an denen die Schwellen bestimmt wurden, in Relation zu den individuellen Kortexarealen. Außerdem stellte sich die Frage, welche Aussagen man mit Hilfe von MT und PT über die Exzitabilität verschiedener kortikaler Areale treffen kann.

Bestimmung der motorischen Schwelle

Ein Schwellenwert ist durch die Antwortvarianz in biologischen Systemen ein statistischer Wert. Bei der TMS definiert er die kleinste Stimulationsintensität, die kortikal appliziert werden muss, um mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit eine definierte Antwort zu erhalten. Wie bereits dargestellt, unterliegen die Schwellenwerte gewissen Schwankungen. Sie werden beispielsweise durch Aufmerksamkeit verändert (Hess et al., 1987). Auch das Spontan-EEG moduliert in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Magnetstimulation die Antwortpotentiale am Muskel.

Obwohl MT ein international anerkannter und häufig benutzter Parameter ist, gibt es bis heute kein einheitliches Verfahren, um diesen Schwellenwert zu bestimmen. Von verschiedenen Autoren wurden sehr unterschiedliche Verfahren angewendet (Rossini et al., 1994; Mills und Nithi, 1996; Pridmore et al., 1998; deCarvalho et al., 1999). Zu beachten sind dabei Unterschiede des Mess- und Auswerteverfahrens an sich, des Muskels der Ableitung, des Innervationszustandes dieses Muskels, der Höhe des Schwellenkriteriums, der Pulsform, der Geometrie und Orientierung des applizierten Feldes, der Stimulationsgeräte und des Ortes der Stimulation.

Ursprünglich wurde die motorische Schwelle nur sehr grob bestimmt: Als Schwellenwert wurde der Intensitätswert des Magnetstimulationsgeräts (in % MSI) angegeben, bei dem mindestens drei von fünf Stimulationen über einer vorher festgelegten SMAP-Amplitude lagen. Manche bestimmten auch den ersten Wert, bei dem die SMAP-Amplituden bei mindestens fünf von zehn Stimulationen über der Schwelle lagen als Schwellenwert. Im Laufe der Entwicklung der TMS wurde dieses Verfahren immer mehr verfeinert. Es wurden mit Interstimulusintervallen vom 5% MSI Funktionen der Schwelle gemessen (Rossini et al., 1994). Man konnte so Schwellenunterschiede für verschiedene Stromrichtungen feststellen (Brasil-Neto et al., 1996).

Je nach Messverfahren und Feinabstufung der Stimuli erhält man Messdaten, die die Schwankungen im Messgebiet abbilden: Bei niedrigen Stimulationsintensitäten wird zunächst keine Antwort im System ausgelöst. Mit zunehmender Intensität treten dann vereinzelt Antworten auf, die das gesetzte Schwellenkriterium überschreiten. Steigert man die Stimulationsintensität noch weiter, werden schließlich alle Antworten überschwellig.

Die Funktion verläuft in Übergangsbereich augenscheinlich nicht linear. In Analogie zur psychophysiologischen Schwelle (Gescheider, 1997) haben wir einen sigmoiden Verlauf angenommen. Diesen sigmoiden Verlauf der Schwellenfunktion findet man auch in den Daten von Mills und Nithi (1996). Die Autoren passten allerdings keine Funktion an ihre Messwertkurven an, sondern bildeten den Mittelwert aus oberer und unterer Grenze (kein Stimulus einer Intensität überschwellig, alle Stimuli einer Intensität überschwellig) und definierten ihn als Schwellenwert. Wir hingegen glichen der Antwortfunktion die sigmoide Boltzmann-Funktion an und definierten deren Wendepunkt X_0 als Schwelle. So fließt nicht nur die Messung einer Intensität und auch nicht nur zwei Meßwerte, wie bei Mills und Nithi (1996), in diesen Wert ein, sondern alle gemessenen Werte. Der direkte Vergleich der beiden Methoden, die Schwelle zu definieren, ergibt jedoch keinen wesentlichen Unterschied (Kammer et al., 2001). Dies ist ein Hinweis auf die Steilheit der Übergangsfunktion, aufgrund derer sich eine lineare Approximation an die Randwerte der Funktion nicht wesentlich von der sigmoiden Funktion unterscheidet.

Wir wählten für die Bestimmung von MT den M. abductor pollicis brevis (APB) einen kleinen Handmuskel, der eine relativ große und vor allem für die TMS gut erreichbare kortikale Repräsentation besitzt. Im Ruhezustand gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den motorischen Schwellen für TMS der einzelnen Handmuskeln, wie Wu et al. (2002) zeigen konnten. Es wurden alle Messungen am entspannten Muskel durchgeführt. Dieser Muskelzustand ist für die Versuchsperson am einfachsten auch über längere Zeit einzuhalten und ist auch gleichzeitig die gebräuchlichste Art der Schwellenmessung im motorischen System (Rossini et al., 1994).

Von verschiedenen Autoren wurden unterschiedliche SMAP-Amplituden als Schwellen festgelegt. Für den APB liegen diese Kriterien zwischen $20\mu\text{V}$ (Mills und Nithi, 1996) und $100\mu\text{V}$ (Rossini et al., 1994; Steward et al., 2001). Wir wählten eine SMAP-Amplitude von $50\mu\text{V}$ als Schwellenkriterium (Ziemann et al., 1996; Pridmore et al., 1998). Pridmore et al. (1998) konnten zeigen, dass es durch unterschiedliche Schwellenkriterien (sichtbare Muskelzuckung oder SMAP-Amplitude von $50\mu\text{V}$) nur zu einer Verschiebung der Schwellenwerte kommt. Auf die Relation der Schwellenwerte der Versuchspersonen zueinander hatten die verschiedenen Kriterien keinen Einfluss.

Schlaf moduliert die kortikale Exzitabilität und somit die Empfindlichkeit für TMS-Stimuli. Die SMAP-Amplituden nehmen im Schlafzustand, verglichen mit dem Wachsein, deutlich an Amplitude zu (Hess et al., 1987). Um Einflüsse der Wach- und Aufmerksamkeit auf die Schwellenwerte gering zu halten, führten wir unsere Experimente unter definierten Bedingungen durch. So sollten die Probanden bei der Bestimmung von MT während der gesamten Messung die Einhaltung der Spulenposition überwachen. Die Spulenposition wurde als Quadrat in Relation zu einem anderen, das der eingestellte Position entsprach (s. 2.2. Positionierungsanlage), auf dem Bildschirm vor ihnen dargestellt.

In der bereits zitierten, vorausgehenden Arbeit konnten wir zeigen, dass die motorischen Schwellen für biphasische Pulse niedriger sind als für monophasische. Im Vergleich der beiden monophasischen liegt jedoch ein größerer Unterschied als im Vergleich der entgegengesetzten biphasischen (Kammer et al., 2001). In der vorliegenden Arbeit verwendeten wir nur monophasische Magnetpulse, deren Pulsform bei den beiden verwendeten Stimulationsgeräten sehr ähnlich ist (s. Abb.01). Dabei trat ein deutlicher Unterschied der beiden entgegengesetzten Stromrichtungen auf. MT der antero-posterioren Stromrichtung lag im Mittel 30% höher als die Schwelle der Stromrichtung postero-anterior. Dieser Effekt zeigte sich schon in der vorhergehenden Arbeit (Kammer et al., 2001) und trat auch bei der Reproduktion der Daten auf. Der motorische Kortex besitzt also eine Vorzugsstromrichtung für den induzierten Strom, die senkrecht zum Sulcus centralis von posterior nach anterior verläuft.

Bei unseren Messungen kamen jeweils zwei verschiedene Stimulationsgeräte zum Einsatz. Die wichtigsten Unterschiede dieser Geräte, die Einfluß auf die TMS-Schwellen haben, sind maximale Stimulationsenergie, Strompulsverlauf und Spulengeometrie. Wir haben versucht, die ersten beiden Kriterien vergleichbar zu machen. Die monophasischen Strompulse der Geräte verlaufen sehr ähnlich (s. Abb.01). Die maximalen, induzierten Feldenergien der Stimulationsgeräte kann man vergleichbar machen, indem man sie einem Normierungsverfahren unterzieht (Normierung auf die Quadratwurzel der maximal gespeicherten Energie des jeweiligen Geräts; Ilmoniemi et al., 1999). So bleibt als Hauptunterschied die Geometrie der verwendeten fokalen Doppel-8-Spulen. Es zeigte sich, dass die Schwellen für das Magstim-Gerät um ca. 30% höher lagen als die des Dantec-Stimulationsgeräts. Die fokale Spule des Dantec-

Stimulationsgeräts ist gewinkelt und gleicht so die Konvexität der Schädeloberfläche teilweise aus (Kammer et al., 2001a). Das Maximum des zugehörigen Magnetfelds liegt entsprechend tiefer im Schädel. Wahrscheinlich ist die Dantec-Spule deswegen effektiver.

Die Orientierung des Magnetfeldes, also die Richtung des induzierten Stroms, wurde bei der Bestimmung von MT (und auch bei der Messung von PT) stets individuell angepasst. Sie verlief jeweils etwa senkrecht zum Sulcus centralis, also in der Vorzugsstromrichtung der Motorkortex und entgegengesetzt dazu (Brasil-Neto et al., 1992). Im Unterschied zu anderen Autoren führten wir alle Messungen am zuvor bestimmten „hot spot“ und mit optimaler, also senkrecht zum Sulcus centralis verlaufender Stromrichtung durch (Brasil-Neto et al., 1996). Der „hot spot“ ist ein sehr kleiner, umschriebener Bereich, in dessen Umgebung die SMAP-Amplituden rasch abfallen. Während unserer Messung wurde die Einhaltung des Stimulationsortes mit Hilfe der Positionierungsanlage ständig überwacht. Mills und Nithi (1996) führten ihre Messungen bei allen Versuchspersonen so durch, dass die Spule an einem festgelegten Punkt der Schädeloberfläche (5 cm lateral des Vertex) und mit einem ebenfalls festgelegten Spulenwinkel (45° in der Sagittalebene) positioniert wurde. Die Einhaltung der Position während den Messungen wurde nicht kontrolliert. Sie hatten so mittlere Abweichungen von MT von bis zu 13% bei Reproduktionen innerhalb von drei Monaten erhalten. Andere Autoren wählten ebenfalls die „optimale“ Stelle als Stimulationsort und trugen damit der großen anatomischen Variabilität Rechnung (Pridmore et al., 1998; Steward et al., 2001). Sie erhielten wesentlich geringere Abweichungen der Schwellenwerte bei der Reproduktion innerhalb einer Woche (Korrelationskoeffizient = 0,8; $p < 0,01$; Steward et al. (2001)). Wir konnten in der vorliegenden Arbeit erstmals zeigen, dass MT auch über längere Zeit ein sehr konstanter Parameter ist (mittlere Abweichung nach achtzehn Monaten $< 3\%$ MSI für das Magstim-Gerät und $< 4\%$ MSI für das Dantec-Gerät). Die gute Reproduzierbarkeit unserer Schwellenwerte führen wir vor allem auf die sorgfältige Bestimmung des „hot spots“ und die kontrollierte Einhaltung dieses Ortes zurück, der über die gesamte Messung hinweg überwacht wurde.

Bestimmung der Phosphenschwellen

Bei der Bestimmung von Phosphenschwellen spielen grundsätzlich dieselben Faktoren eine Rolle, die schon bei den motorischen Schwellen dargestellt wurden: Mess- und Auswertungsverfahren, Strompulsform, Stimulationsgerät, Spulengeometrie, Ort der Stimulation und die Richtung des induzierten Stromes. Auch hier wurde versucht, das Aufmerksamkeitsniveau der Versuchspersonen möglichst konstant zu halten. So konnten die Probanden die einzelnen Stimuli selbst auslösen und sich so immer voll auf jeden Stimulus konzentrieren.

Am Anfang der Messungen stellte sich die Frage, ob man überhaupt bei allen Versuchspersonen Phosphene provozieren und somit Schwellenmessungen durchführen kann. Es gelang uns, entgegen Beschreibungen in der Literatur, mit beiden verwendeten Magnetstimulationsgeräten bei allen Versuchspersonen durch Applikation eines einzelnen Magnetimpulses die Wahrnehmung eines Phosphens auslösen. Andere Autoren hatten beschrieben, daß dies nicht immer möglich sei, obwohl sie teilweise dieselben Magnetstimulationsgeräte benutzten (Amassian et al., 1989; Marg, 1991; Meyer et al., 1991; Marg und Rudiak, 1994; Kastner et al., 1997; Aurora et al., 1998; Boroojerdi et al., 2000). Ursachen dafür könnten einerseits die Verwendung von Rundspulen sein, die ein größeres kortikales Areal depolarisieren und daher möglicherweise ein diffuseres Phosphen provozieren. Andererseits spielt hierbei wahrscheinlich auch der Stimulationsort und die verwendete Stromrichtung eine große Rolle. So wurden Phosphenschwellen bisher oft im Zusammenhang mit Studien an Migränepatienten bestimmt. Bei diesen Schwellenmessungen war eine Rundspule an einer fest definierten Stelle über dem Interhemisphärenspalt zentriert worden (Aurora et al., 1998; Afra et al., 1998). Man hatte nicht versucht, eine optimale Stelle über den Hemisphären zu bestimmen, und dadurch die große interindividuelle Varianz der Lage der visuellen kortikalen Areale nicht beachtet.

Es ist anfangs nicht einfach, Phosphene zu sehen. Die Wahrnehmung der Lichtblitze hängt sehr von der Aufmerksamkeit der Versuchsperson ab. Außerdem tritt gleichzeitig mit dem Magnetfeldimpuls ein Klicken auf und man spürt die Stimulation auch am Hinterkopf, da Hautnerven ebenfalls stimuliert werden. Man muß sich also, um das Aussehen der Phosphene und ihre Lokalisation im Gesichtsfeld genau beschreiben zu

können, an die Bedingungen gewöhnen und üben. Alle unsere Versuchspersonen hatten vor den Schwellenmessungen in mehreren TMS-Sitzungen Zeit, ihre Phosphene wahrnehmung zu trainieren. Obwohl die individuellen Schwellenniveaus sehr verschieden waren, konnten wir mit beiden verwendeten Stimulationsgeräten bei allen Versuchspersonen durch einen einzelnen Stimulus Phosphene provozieren. Es war selten möglich, bei Probanden Phosphene in der oberen Hälfte des Gesichtsfelds auszulösen. In der unteren Gesichtsfeldhälfte gelang es jedoch bei allen Probanden. PT ist somit, wie MT, bei allen Versuchspersonen bestimmbar.

Das Schwellenmessverfahren für PT haben wir, angelehnt an unser Verfahren für MT, entwickelt. Da sich Phosphene im Gegensatz zu SMAP nicht objektivieren und nicht direkt quantifizieren lassen, haben wir das Verfahren modifiziert. Es wurden mit zehn verschiedenen Stimulationsintensitäten jeweils zehn Stimuli appliziert, jedoch in randomisierter Reihenfolge. Als Entscheidungskriterium galt, ob ein Phosphene wahrgenommen wurde oder nicht. Den gemessenen Antworten wurde anschließend, wie bei den motorischen Schwellen, eine sigmoide Funktion angenähert und deren Wendepunkt als Schwellenwert definiert. Dadurch unterscheidet sich unser Verfahren von anderen wiederum darin, daß nicht nur ein Messwert die Schwelle bestimmt, sondern alle Werte Einfluss auf den Schwellenwert haben. Die geringe Abweichung der Schwellenwerte einzelner, aufeinanderfolgender Bestimmungen (mittlere Abweichung $< 2\%$ MSI, Median = $1,69\%$ MSI; s. Abb.19) spricht einerseits für die Konstanz des Parameters PT, andererseits auch für die Genauigkeit dieses Messverfahrens.

Auch bei den Phosphenschwellenmessungen wurden alle Messungen mit zwei verschiedenen Magnetstimulationsgeräten durchgeführt. Wie schon für das motorischen System dargestellt, zeigte sich, dass das Dantec-Gerät effektiver ist als das Magstim-Gerät (Mittelwert Dantec : Magstim = $1 : 1,24$, s. Abb.18). Als Ursache des großen Schwellenunterschieds der beiden Geräte kommt so wahrscheinlich wieder die unterschiedliche Geometrie der beiden Spulen in Frage. Die Dantec-Spule gleicht mit ihrer stumpfwinkligen Anordnung der beiden Teilspulen gegeneinander, die Konvexität der Schädeloberfläche annähernd aus (Kammer et al., 2001). Die Tatsache, dass dieser Schwellenunterschied sowohl im motorischen, als auch im visuellen System in ungefähr gleicher Stärke auftrat (*Motorik* Dantec : Magstim = $1 : 1,34$; *Phosphene* Dantec :

Magstim = 1 : 1,24; s. Abb.09 und Abb.18), spricht für einen Effekt, der durch die Geräte verursacht wird und gegen ein kortikales Phänomen.

Bei unseren Messungen wurde vor jeder Schwellenbestimmung über der jeweiligen Hemisphäre die „optimale Stelle“ zur Auslösung von Phosphenen gesucht. „Optimal“ bedeutet dabei, dass an dieser Stelle mit der geringsten Stimulationsintensität noch sicher Phosphene provoziert werden konnten. Es fiel auf, dass diese Stellen nicht in der Mittellinie, sondern jeweils etwa 2 cm oder mehr lateral des Interhemisphärenspalts, also über den Hemisphären liegen. Dies stimmt überein mit den Beobachtungen von Mullener et al. (1999). Die Spulenposition spielt eine sehr wichtige Rolle. Schon geringe Abweichungen können die Gestalt des Phosphens deutlich ändern oder es zum Verschwinden bringen (Mullener et al., 1999). Trotzdem war das Areal, über dem wir Phosphene mit sehr ähnlichen Schwellenwerten auslösen konnten ca. 2 x 2 cm² groß. Es zeigte sich auch kein Unterschied der Ausdehnung dieses Areals im Vergleich der beiden verschiedenen Stromrichtungen.

Die Richtung des applizierten Stroms stellt einen weiteren, wichtigen Parameter der Schwellenmessungen dar. In der Literatur gibt es Hinweise, dass von lateral nach medial fließende induzierte Ströme die kortikale Funktion stärker beeinflussen als umgekehrt gerichtete. So berichteten Meyer et al. (1991), dass bei Stimulation mit einer Rundspule über der Mittellinie die Phosphene bevorzugt oder stärker im rechten Gesichtsfeld wahrgenommen wurden, wenn der induzierte Strom von links nach rechts floss und umgekehrt. Gleiches beschrieben Amassian et al. (1994) für die Suppression visueller Reize. Diesen Effekt konnten wir in dieser Arbeit ebenfalls nachweisen und erstmals auch quantifizieren. Schwellenwerte mit latero-medialer Stromrichtung sind im Mittel ca. 20% niedriger als die in medio-lateraler Stromrichtung bestimmten (s. Abb.10). Dabei gibt es keinen systematischen Unterschied zwischen den beiden Hemisphären. Im visuellen System scheint es also, wie im motorischen, bei dem ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede der beiden Hemisphären beschrieben wurden (Ray et al., 2002; Niewiadomska et al., 1998), keine dominante Hemisphäre zu geben.

Die von uns entwickelte Messmethode liefert insgesamt, trotz enormen interindividuellen Unterschieden der Schwellenniveaus, für die einzelne Versuchsperson sehr konstante Werte (Median der Differenz 1,69 % MSI, s. Abb.19). Auch über vier bis

sechs Monate traten nur Schwankungen $< 2\%$ MSI auf. Da einige Versuchspersonen in der Zeit zwischen den beiden Messungen fast täglich und auch mit höheren Intensitäten magnetstimuliert wurden, andere hingegen gar nicht, zeigen diese Daten auch, dass Einzelpuls-TMS die Schwellenwerte nicht signifikant ändert. Es konnte so erstmals gezeigt werden, dass PT ein über längere Zeit konstanter, individueller Parameter der Exzitabilität des visuellen Kortex ist.

Weiter stellte sich die Frage, welche anderen Faktoren noch Einfluss auf die Höhe von PT haben könnten. In der Literatur gibt es widersprüchliche Meinungen bezüglich der optimalen Bedingungen zur Auslösung von Phosphenen. Marg und Rudiak (1994) berichteten in ihrer Arbeit, dass ihre Versuchspersonen die Lichtphänomene am besten mit geschlossenen Augen wahrgenommen haben. Auch andere Autoren gaben ihren Probanden die Anweisung, die Augen während der Messung geschlossen zu halten (Ray et al., 1998). Borojerdj et al. (2000) fanden bei ihren Versuchspersonen eine Verminderung von PT im Verlauf der Dunkeladaptation. Nach 45 Minuten Dunkeladaptation lagen die Schwellenwerte deutlich unter den Ausgangsschwellenwerten der einzelnen Personen.

Die meisten anderen Autoren führten ihre Messungen in dunklen Räumen durch, wobei die Probanden entweder eine Augenbinde oder eine lichtundurchlässige Brille trugen (Afra et al., 1998; Borojerdj et al., 2000; Steward et al., 2001) oder einen Fixpunkt auf einem ansonsten dunklen Monitor anschauten (Meyer et al., 1991). Bei Messungen in einem dunklen Raum fanden sich keine Unterschiede bei der Phosphenwahrnehmung zwischen den Bedingungen „geschlossene“ und „offene“ Augen (Kastner et al., 1997; Afra et al., 1998). Durch systematische Variierung der Hintergrundluminanz („geschlossene Augen“ bis maximal 3200 cd/m^2) konnten wir in dieser Arbeit zum ersten Mal zeigen, dass die Luminanz des Hintergrundes oder der Umgebung keinen messbaren Einfluß auf PT hat (s. Abb.22 und Abb.23). Dies weist darauf hin, dass der Adaptationszustand der Retina auf unterschiedliche Hintergrundhelligkeiten keinen großen Einfluss auf die Phosphenwahrnehmung hat. Offensichtlich ändert der Adaptationszustand der Retina die Erregbarkeit des visuellen Kortex nicht.

Vergleich der motorischen und visuellen Schwellenwerte

Die Daten, die es bisher in der Literatur zum Vergleich der motorischen und visuellen Schwellen gibt, zeigten keinerlei Korrelation zwischen MT und PT (Boroojerdi et al., 2002; Steward et al., 2001). Die beiden Schwellenwerte liegen bei den einzelnen Personen stets sehr nah beieinander (Differenz zwischen MT und PT $\pm 10\%$ MSI, Meyer et al., 1991). Diese Experimente weisen jedoch einen entscheidenden Unterschied zu unserem Messverfahren auf: Es wurde jeweils nur für die Bestimmung von MT eine „optimale“ Stelle gesucht und die optimale Stromrichtung eingestellt, während PT entweder an einer willkürlich festgelegten Stelle in der Mittellinie zwischen den beiden Hemisphären (Aurora et al., 1998; Afra et al., 1998; Steward et al. 2001; Boroojerdi et al., 2002) bestimmt wurde oder die „optimale Stelle“ mit vertikaler Stromrichtung gesucht wurde (Boroojerdi et al., 2000; Boroojerdi et al., 2002).

Wir haben in dieser Arbeit für beide Kortexgebiete versucht, den „optimalen“ Ort zu bestimmen und dort zu stimulieren. Wie in den bisher veröffentlichten Arbeiten zeigt sich, dass motorische und visuelle Schwelle einer Versuchsperson sehr nah beieinander liegen (Mittelwert der Differenz zwischen PT und MT für die verschiedenen Bedingungen $m = 7,3 \pm 6,2\%$ MSI). Diese Streuung ist sehr viel geringer als die interindividuellen Unterschiede der Schwellenwerte (MT: $m = 18,3 \pm 3,5\%$ MSI; PT: $m = 17,5 \pm 3,8\%$ MSI). Allerdings ergab sich auch bei unseren Experimenten keine statistisch signifikante Korrelation zwischen visueller und motorischer Schwelle. Unsere Ergebnisse bestätigen somit den Befund, dass man durch Schwellenmessungen an einem kortikalen Areal nicht direkt auf die Exzitabilität eines anderen schließen kann. Es scheint, als würden die Schwellenwerte mehr durch anatomische als funktionelle Unterschiede zwischen den Probanden bestimmt.

Boroojerdi et al (2002) berichteten, dass PT bei allen von ihnen untersuchten Versuchspersonen höher lag als MT. In ihren Daten zeigt sich dafür auch ein statistisch signifikanter Effekt ($p = 0,003$). Bei unseren Messungen konnte dies nicht nachgewiesen werden. Eventuell war die Zahl der Probanden zu gering. Es fiel uns jedoch auf, dass die beiden Schwellenwerte, unabhängig von Gerät und Stromrichtung, bei den meisten Versuchspersonen in einem sehr konstanten Verhältnis stehen (s. Abb.18). Bei drei von sechs unserer Probanden ist PT unter allen vier Bedingungen (zwei ver-

schiedene Stimulationsgeräte und jeweils zwei entgegengesetzte Stromrichtungen) höher als MT, bei den anderen verhält es sich umgekehrt. Daraus lässt sich aber nicht schließen, ob unterschiedliche kortikale Exzitabilitätsniveaus der einzelnen Versuchspersonen dafür verantwortlich sind oder ob noch andere Ursachen dafür in Frage kommen. Es spricht aber wiederum für die Konstanz der Parameter PT und MT, dass ihre Relation unabhängig vom Gerät individuell sehr konstant ist.

Die Tatsache, dass PT und MT nicht korrelieren, stellt in Frage, ob MT, wie bisher allgemein angenommen, als Parameter der gesamten kortikalen Exzitabilität des Kortex angesehen werden kann. Dieses grundlegende Problem ist vor allem im Bezug auf Risiken der TMS von Bedeutung. 1996 stellte ein internationales Gremium bei einem Workshop allgemein anerkannte Sicherheitsrichtlinien für die rTMS auf, die in einer Veröffentlichung von Wassermann (1998) dargestellt sind. Darin sind neben ethischen Aspekten, physiologischem und neuropsychologischem Monitoring während der Messungen, die genaue Bestimmung der als sicher geltenden Stimulationsparameter (Pulsfrequenz und -dauer), Kontraindikationen der TMS und die Sicherheitsmaßnahmen für Krampfanfälle beschrieben. In der Veröffentlichung von 1996 stellt die motorische Schwelle den Basiswert zur Berechnung der als sicher geltenden Stimulationsintensitäten der jeweiligen Versuchsperson dar. Sie sollte vor jeder Messung bestimmt werden. Dies geschieht unter der Annahme, dass MT ein zuverlässiger Parameter für das Exzitabilitätsniveau der gesamten Hirnrinde dieser Versuchsperson ist. Die Berechnung dieser sog. „sicheren“ Stimulationsintensitäten erfolgt als Vielfaches der bestimmten Motorschwelle und ohne Berücksichtigung des Zielareals der Stimulation. Unsere Daten zeigen, dass motorische und visuelle Schwellen nicht miteinander korrelieren, sondern verschiedene kortikale Areale einer Person durchaus unterschiedliche Erregbarkeitsniveaus besitzen können. Auch Steward et al. (2001) vertreten diese Ansicht. Daraus folgt, dass für jedes kortikale Areal zunächst die lokale Exzitabilität eingeschätzt werden sollte. Hierzu müssten zuerst für alle Areale oder besser für die speziellen kortikalen Funktionen, die man mit TMS beeinflussen will, spezifische Tests entwickelt werden. Vor allem für höhere kortikale Funktionen stellt sich die Frage, inwieweit dies überhaupt möglich und praktikabel ist.

Vergleich der Schwellenwerte mit dem Abstand der Spule vom Kortex

Bei den von uns untersuchten Probanden liegen MT und PT stets eng beieinander (Mittelwert $m = 7,2 \pm 6,2$ % MSI). Die Differenz von PT und MT einer Versuchsperson ist deutlich geringer als die Schwellenniveaus verschiedener Versuchspersonen auseinanderliegen (mittlere max. Differenz = $17,5 \pm 3,8$ % MSI). Dies weist darauf hin, dass neben elektrophysiologischen auch anatomische Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchspersonen die Schwellenwerte beeinflussen. Für funktionelle Unterschiede in der kortikalen Exzitabilität einzelner Areale der Probanden sprechen die erstaunlich konstanten Quotienten von motorischen und visuellen Schwellenwerten (vgl. Abb.31). Andererseits deutet die große Variationsbreite der individuellen Schwellenniveaus auf anatomische Einflüsse auf die Schwellenwerte hin. Das magnetische Spulenfeld fällt mit zunehmendem Abstand von der Spule etwa quadratisch ab. Daraus ergibt sich, dass der Abstand zwischen Spule und Kortex, bzw. der stimulierten kortikalen Struktur, die Schwellenwerte ebenfalls beeinflusst. Im motorischen System konnten Kozel et al. (2000) nachweisen, dass MT mit dem Abstand der Spule vom Kortex signifikant korreliert. Allerdings hatten sie eine sehr große Zahl an Versuchspersonen und die Werte zeigten nur knapp eine Signifikanz ($R^2 = 0,247$, $p < 0,01$).

Wir betrachteten den jeweiligen Abstand der Spulenmitte von der Oberfläche des stimulierten Areals. Ein Problem unserer Abstandsmessung war, dass das Feld der Spule mit zunehmendem Abstand etwa quadratisch abfällt. Wir haben, da der Unterschied zwischen den individuellen Schädeldicken nur sehr gering ist, diese Abhängigkeit vereinfacht und den Abfall des Feldes als linear betrachtet. Zum anderen wurde der Abstand der Spule zur Oberfläche des Kortex gemessen. Wenn die stimulierten Strukturen tiefer subcortical liegen, wie beispielsweise die Radiatio optica, fehlt der Abstand zwischen Kortexoberfläche und dieser Struktur, der ebenfalls individuell sehr verschieden sein kann.

Unsere Daten im motorischen System zeigen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Schwellenwerten und dem berechneten Abstand der Spule von der Kortexoberfläche. Eine Ursache könnte die geringe Zahl an Versuchspersonen ($n = 6$) sein oder die Tatsache, dass die stimulierte Struktur, der „Phosphengenerator“ nicht an der Oberfläche des Kortex und eventuell unterschiedlich tief subcortical liegt.

Im visuellen System konnten wir bei den selben sechs Versuchspersonen ebenfalls keine statistisch signifikante Korrelation der Schwellenwerte mit dem Abstand zeigen (s. Abb.31 und Abb.32). Eventuell ist auch hier die Anzahl der Versuchspersonen zu gering oder der Ort, an dem die Phosphene ausgelöst werden tiefer im Kortex.

Insgesamt bedeutet unser Ergebnis aber, dass der Abstand der Spule zwar wahrscheinlich Einfluss auf die Höhe der Schwellen hat, es aber nicht bei allen Probanden die gleiche kritische Stimulationsintensität für jede Modalität gibt. Dafür spricht auch, dass sich Effekte wie der Einfluss der Stromrichtung bereits bei dieser kleinen Zahl an Probanden deutlich zeigten, der Effekt der Schädeldicke jedoch nicht. Demzufolge kann man allein anhand von MRI-Bildern die motorischen und visuellen Schwellenwerte nicht sicher bestimmen.

Entstehungsort der Phosphene

Die kortikale Struktur, die bei okzipitaler Magnetstimulation die Phosphene generiert, ist bislang nicht genau bekannt. Die meisten Beobachtungen dazu beruhen auf Rückschlüssen, die die Erscheinungsform der Phosphene im Zusammenhang mit der Spulenposition betrachten. Als mögliche Gebiete der Phosphenenentstehung werden bisher V1, V2-V4 oder die Radiatio optica diskutiert.

Marg und Rudiak (1994) vertreten in ihrer Arbeit die Ansicht, dass die Sehstrahlung der wahrscheinlichste Ort der Stimulation ist. Als Argumente dafür führen sie ihren Verlauf an. Die Autoren berichteten, dass ihre Versuchspersonen wesentlich mehr Phosphene entlang des horizontalen als des vertikalen Meridians des Gesichtsfelds beschrieben hatten. Sie erklärten dieses Phänomen mit der histologisch nachweisbaren Nähe der diese Gesichtsfeldareale repräsentierenden Fasern (Calcar avis) zum Hinterhorn des Seitenventrikels und postulierten, die höhere Impedanz des Liquors führe zu einer Erniedrigung der Schwelle dieser nahegelegenen Fasern. Ein zweites Argument für die Radiatio optica als Phosphengenerator ist die Tatsache, dass ihre Fasern auf einer längeren Strecke parallel zum induzierten Strom verlaufen. Durch Messungen von PT mit verschiedenen Spulen und Vergleich der zugehörigen Feldverläufe kamen die beiden Autoren zu dem Schluss, dass der Entstehungsort der Phosphene ca. 4 cm tief im visuellen Kortex liege. Betrachtet man die Organisation von V1, erklärt dies nach ihrer

Ansicht die Tatsache, warum viele Probanden wesentlich mehr peripher gelegene Phosphene beschrieben als zentrale (Amassian et al., 1994; Marg und Rudiak, 1994). So unterteilten Marg und Rudiak (1994) das Gesichtsfeld bei ca. 4° Sehwinkel in einen zentralen und einen peripheren Teil und stellten dabei fest, dass die Phosphene ihrer Versuchspersonen entweder innerhalb oder außerhalb dieser Grenze lagen.

Genau diesen Effekt untersuchten Ray et al. (1998). Auch bei den von ihnen untersuchten Personen waren wesentlich mehr periphere Phosphene als zentrale aufgetreten. Sie stellten jedoch fest, dass die Position der Phosphene im Gesichtsfeld, entgegen den Erwartungen, nicht von der Stimulationsintensität abhängt. Daraus folgerten sie, dass die Phosphene in extrastriellen Arealen, also V2 bis V4, entstehen. Mulleners et al. (1999) stellten bei ihren Experimenten fest, dass sich die individuellen, optimalen Stimulationsorte für Phosphene über große kortikale Gebiete erstrecken und bei manchen Versuchspersonen sogar nur mindestens 2 bis 3 cm vom Interhemisphärenspalt entfernt überhaupt Phosphene provoziert werden konnten. Da das Magnetfeld tangential zu Schädeloberfläche appliziert wird, würde man eher erwarten, dass die Stimulationsorte näher am Interhemisphärenspalt angesiedelt wären, wenn die Phosphene in V1 generiert würden. So vertreten auch sie die Meinung, dass ihr Entstehungsort nicht in V1, sondern eher in V2 oder V3 liegt.

Amassian et al. (1994) fanden bei ihren Studien heraus, dass bei Spulen mit großem Durchmesser häufiger periphere Phosphene ausgelöst werden als bei kleinen Spulen. Sie favorisieren V1 als Phosphengenerator und hier besonders die apikalen Dendriten von Pyramidenzellen, die zu den Lippen des Sulcus centralis hin abknicken und so sogenannte „low threshold sites“ darstellen (Amassian et al., 1994). Bei *in vitro* Experimenten konnte gezeigt werden, dass Biegungen und Verzweigungen Stellen mit besonders niedrigen Schwellen sind. Meyer et al. (1991) berichten ebenfalls über mehr periphere Phosphene als zentrale. Sie führen das wenig komplexe Aussehen der Phosphene als Argument dafür an, dass sich die Wirkung der TMS in einem „niederer“ visuellen Kortexareal, also V1, abspielt. Zusätzlich argumentieren sie, auch in Abgrenzung zu früher beschriebenen retinalen Phosphenen, dass die Mitbewegung der Phosphene mit dem Blick für einen kortikalen Ursprung spricht.

In unserer Arbeit haben wir die von den Versuchspersonen wahrgenommenen Phosphene ebenfalls nach den Kriterien Gestalt, Farbe und Lage im Gesichtsfeld

analysiert. Dabei hat sich gezeigt, dass sich die Phosphene in ihrer Art zwar interindividuell unterscheiden, jede Versuchsperson jedoch unabhängig von Stromrichtung oder Magnetstimulationsgerät und auch unabhängig vom Stimulationsort immer wieder sehr ähnliche Lichtblitze wahrnimmt. Dies spricht dafür, dass die Phosphene stets denselben Ursprungsort haben.

Es traten mehr periphere Phosphene auf als zentrale. Die von Marg und Rudiak (1994) beschriebene Grenze von zentralen und peripheren Phosphenen bei 4° Sehwinkel konnten wir nicht entdecken. In Abhängigkeit von der Stimulationsintensität dehnten sich die Phosphene ohne Beachtung dieser Grenze von einer Stelle des Gesichtsfelds immer weiter aus (s. Abb. 14). Die Stimulationstiefe gaben Marg und Rudiak (1994) im motorischen Kortex bei ca. 2 cm und im visuellen Kortex bei ca. 4 cm an. Danach müssten alle Phosphene, falls sie direkt in V1 generiert würden, bei etwa 10° Sehwinkel liegen und es müsste möglich sein, durch Änderung der Stimulationsintensität die Lage der Phosphene im Gesichtsfeld zu verändern. Bei unseren Versuchspersonen konnten wir dies nicht beobachten.

Das Gebiet, über dem wir in der vorliegenden Arbeit mit der niedrigsten Stimulationsintensität unilaterale Phosphene auslösen konnten, war bei den Versuchspersonen jeweils etwa $2 \times 2 \text{ cm}^2$ groß und lag über dem Okzipitalpol jeder Hemisphäre. Durch fMRT-Untersuchungen konnten wir zeigen, dass es jeweils über V2 und V3 liegt (Kammer et al., 2001). Außerdem konnten wir mit unseren Daten zeigen, daß der „optimale“ Stimulationsort für unilaterale Phosphene jeweils 2-4 cm lateral des Interhemisphärenspalts liegt (s. Abb.24). Bei den Probanden konnten häufig, wie auch von Mulleners et al. (1999) dargestellt, noch mit wesentlich größerem Abstand zur Mittellinie Lichtwahrnehmungen provoziert werden (s. Abb.04). Die Lage des „optimalen Stimulationsortes“ war in unserer Studie bedingt durch die methodische Vorgabe, keine Schwellen für Phosphene zu bestimmen, die bilateral erschienen. Das bedeutet, sie werden in rechter und linker Gesichtsfeldhälfte gleichzeitig wahrgenommen. Nur so war ein Vergleich beider Hemisphären möglich. Durch mittelliniennahe Stimulation (über V1) konnten ebenfalls niederschwellig Phosphene provoziert werden, jedoch meistens bilateral auftretende. Diese Angaben alleine lassen keine genauere anatomische Lokalisation zu. Die Phosphene können demnach entweder kortikal oder durch

Fasersysteme, die durch oder unter diesen visuellen Arealen verlaufen, hervorgerufen werden.

Auf den ersten Blick steht dieses Ergebnis den Daten der Elektrostimulation der Kortexoberfläche entgegen, bei der bei Stimulation von V1 bis V3 durchaus Unterschiede im Erscheinungsbild der Phosphene aufgetreten sind (Penfield und Rasmussen, 1950). Es kann daraus aber auch gefolgert werden, dass die „gereizten“ Strukturen sich bei Elektrostimulation und TMS unterscheiden. Bei der Magnetstimulation könnten Fasersysteme den Generator der Phosphene darstellen, die entlang der Schädelkonvexität innerhalb oder anterior von V2 und V3 verlaufen. Als solche Fasersysteme kommen Projektionsfasern in Frage, die von den höheren visuellen Arealen zurück nach V1 ziehen. Befunde, die für die Projektionsfasern sprechen, sind beispielsweise die Tatsache, dass die von uns bestimmten „optimalen“ Spulenpositionen beidseits jeweils 2 - 4 cm von der Mittellinie entfernt lagen und das Areal über dem sie verteilt waren, sehr groß war. Sie lagen in einem Bereich, in dem die Projektionsfasern parallel zur Schädeloberfläche ziehen. Außerdem ist die Größe dieses Gebiets unabhängig von der Richtung des applizierten Stroms, was ebenfalls für einen gemeinsamen und sich räumlich relativ weit ausdehnenden Stimulationsort spricht.

Die Projektionsfasern liegen auch im Vergleich zu Fasern der Sehstrahlung näher an der Spule. Das Magnetfeld ist also in ihrem Bereich stärker. Bei gleichem oder ähnlichem elektrischen Widerstand würden sie somit vor den Fasern der Radiatio optica, also bei niedrigeren Stimulationsintensitäten, gereizt werden.

Es ist momentan nicht möglich, sichere Aussagen über den Entstehungsort der Phosphene zu machen. Speziell bei der Entscheidung zwischen Projektionsfasern höherer visueller Areale, die zurück nach V1 ziehen, und V1 selbst ist die Differenzierung sehr schwierig. Im Fall der Projektionsfasern als Stimulationsort würde der eigentliche Generator für die Phosphene wiederum V1 sein. Für V1 als Entstehungsort spricht, dass Walsh und Cowey (2000) bei einem Patienten mit isolierter V1-Läsion keine Phosphene auslösen konnten. Es schließt jedoch die Projektionsfasern nicht aus. Hauptsächlich aufgrund der Tatsache, dass die Phosphene mehrere Zentimeter entfernt vom Interhemisphärenspalt über den Hemisphären ausgelöst werden können und die Stellen mit den niedrigsten Schwellen auch alle ca. 2 cm lateral liegen, ist es sehr wahrscheinlich, dass Faserzüge aus V2 und V3 bei der Auslösung von Phosphenen

stimuliert werden. Über die Projektionsfasern wird die Erregung dann nach V1 weitergeleitet und dort entsteht dann die Wahrnehmung des Phosphens.

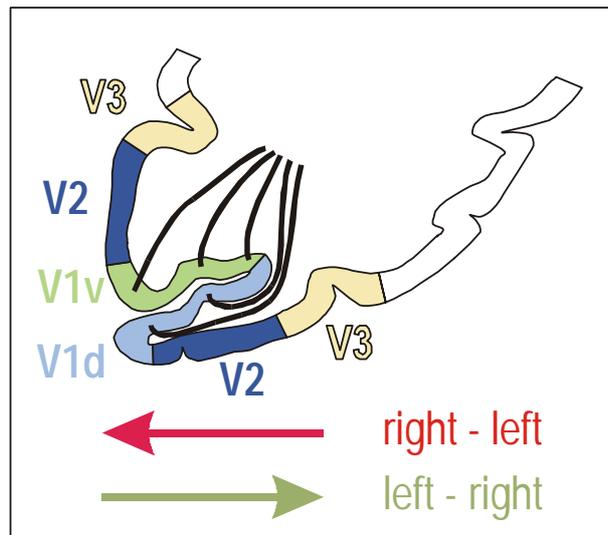


Abb.34: **Frontaler Schnitt durch den visuellen Kortex in Höhe des Sulcus calcarinus.** Schematisch dargestellt sind die verschiedenen visuellen Areale, der Verlauf der Radiatio optica und Richtung des induzierten Stroms der TMS (rot = latero-medial = Vorzugsrichtung, grün = medio-lateral).

Einfluß der Stromrichtung auf kortikale Schwellen

Die Richtung des applizierten Stroms bei der TMS spielt eine wichtige und häufig unterschätzte Rolle. Das diesbezüglich mit der Magnetstimulation am besten erforschte kortikale Areal ist der Motorkortex.

Im motorischen System gibt es eine Vorzugsrichtung des induzierten Stroms, die von posterior nach anterior und senkrecht zum Sulcus centralis verläuft. In dieser Richtung werden bei einer gegebenen Stimulationsintensität die höchsten SMAP-Amplituden ausgelöst. Allerdings sind auch in anderen Stromrichtungen SMAPs evozierbar (Mills et al., 1992; Brasil-Neto et al., 1992; Niehaus et al., 2000). Auch in unseren Experimenten

unterschieden sich die motorischen Schwellen für die Vorzugsrichtung und die um 180° entgegengesetzte Stromrichtung (postero-anterior : antero-posterior = 1 : 1,3).

Im visuellen System gibt es außer den Rundspulenexperimenten von Meyer et al. (1991), der ein bevorzugtes Auftreten von rechts-kortikalen Phosphenen bei Stromfluss von rechts nach links und umgekehrt beschrieb, bisher keine Hinweise auf Richtungspräferenzen des visuellen Kortex. In unserem Pilotexperiment haben wir deswegen zunächst die Schwellen der beiden vertikalen und der beiden horizontalen Stromrichtungen miteinander verglichen. Diese Daten bestehen aus je zwei Messungen bei drei verschiedenen Versuchspersonen. Sie sind deswegen nur bedingt aussagekräftig. Es zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen horizontalen und vertikalen Stromrichtungen. Die Schwellen der vertikalen Stromrichtungen waren ungefähr gleich hoch für beide Richtungen und lagen gleichzeitig in der Mitte zwischen den Schwellenwerten der beiden horizontalen Stromrichtungen (s. Abb.13). Die horizontalen Ströme zeigten sehr unterschiedliche Schwellenwerte. Im Hauptexperiment löste ein von lateral nach medial fließender Strom im Vergleich zum entgegengesetzt gerichteten Strom Phosphene mit deutlich niedrigerer Stimulationsintensität aus (latero-medial : medio-lateral = 1:1,2). Dies gilt gleichermaßen für beide Hemisphären. Demnach gibt es auch im visuellen System eine Vorzugsrichtung, vergleichbar mit dem Befund im motorischen System (Mills et al., 1992; Brasil-Neto et al., 1992). Im visuellen System ist dies für jede Hemisphäre die latero-mediale Richtung.

Primär motorischer und visueller Kortex sind nicht die einzigen Areale, an denen eine Richtungspräferenz beobachtet wurde. So konnten Hill et al. (2000) zeigen, dass es auch im Präfrontalkortex eine Vorzugsrichtung gibt, in der Bewegungsplanung durch TMS leichter gestört werden kann als mit anderen Stromrichtungen. Sie fanden bei ihren Versuchspersonen eine signifikante Abnahme der Zielgenauigkeit von erlernten Sakkaden durch Stimulation des präfrontalen Kortex in antero-lateraler Richtung (induzierter Stromfluß). Diese Stromrichtung unterscheidet sich von der „optimalen“ Stromrichtung des primären motorischen Kortex, die praktisch genau entgegengesetzt gerichtet ist (Brasil-Neto et al., 1992).

Der physiologische Hintergrund der Richtungspräferenz der Areale ist bis jetzt noch nicht identifiziert. Im Motorkortex gibt es Hinweise auf ein Überwiegen der Ausrichtung von Axonen, die diese Bevorzugung erklären könnten (Meyer et al., 1987), die

jedoch nicht als Erklärung der unterschiedlichen Effektivität genau entgegengesetzter Ströme ausreichen.

Am peripheren Nerv konnten Maccabee et al. (1993) zeigen, dass Ströme, die parallel zum Nerven verlaufen, die niedrigste Depolarisationsschwelle besitzen. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen ortho- und antidromer Erregungsleitung (Maccabee et al., 1993; Maccabee et al., 1998).

Vergleicht man Elektrostimulation und TMS miteinander, fällt auf, dass die Elektrostimulation etwas früher spinal ableitbare Potentiale erzeugt als die Magnetstimulation (Day et al., 1989). Man bezeichnet dieses Potential auch als direktes und die anderen als indirekte Potentiale (D- und I-waves). Die Elektrostimulation erzeugt D-waves und nachfolgende I-waves, während die Magnetstimulation mit niedrigerer Intensität die direkten Potentiale nicht auslösen kann, sondern nur I-waves hervorruft. Man führt dies darauf zurück, dass die Elektrostimulation, bei der die beiden Elektroden am Vertex und temporal positioniert werden, eine vertikale, entlang der Achse der Pyramidenzellen verlaufende Komponente und eine horizontale Komponente besitzt. Die TMS besitzt dagegen praktisch nur die horizontale Komponente. Sie soll nicht zu direkten Depolarisation der Pyramidenzellen führen, sondern zur Depolarisation von parallel zur Kortexoberfläche verlaufenden Interneuronen, die dann ihrerseits die motorischen Ausgangsneurone transsynaptisch erregen. Die I-waves, die durch TMS und Elektrostimulation ausgelöst werden, haben eine Frequenz von ca. 600 Hz und man nimmt an, dass sie durch einen kortikalen Regelkreis zwischen einem oder mehreren Interneuronen und der Pyramidenzelle entstehen (Ziemann und Rothwell, 2000). Es konnte gezeigt werden, dass die beiden entgegengesetzten Stromrichtungen der TMS unterschiedliche Muster von I-waves evozieren (Sakai et al., 1997). So ruft Stimulation in p-a-Richtung eine Betonung der I_1 -Welle hervor, während bei Stimulation in a-p-Richtung die I_3 -Welle stärker hervortritt. Die lokalen Interneuronenpopulationen scheinen also für die Richtungspräferenz verantwortlich zu sein.

Im motorischen Kortex liegen keine gesicherten Daten zu Schwellenbestimmungen in anderen Stromrichtungen als der Vorzugsrichtung und der ihr entgegengesetzten Stromrichtung vor. Im visuellen System zeigten aber unsere Anfangsexperimente, dass die Schwellenwerte der vertikalen Stromrichtungen in der Mitte zwischen den Werten der beiden horizontalen liegen. Man könnte sich nun vorstellen, dass sich die

Schwellenwerte der vertikalen Stromrichtungen aus beiden horizontalen Teilkomponenten zusammensetzen.

Die Tatsache, dass diese Richtungsspezifität schon für drei unabhängige kortikale Gebiete gezeigt werden konnte, macht es sehr wahrscheinlich, dass auch andere kortikale Gebiete diese Richtungspräferenzen aufweisen. Generell gilt, dass die Richtung des applizierten Stroms bei der TMS eine wichtige Größe darstellt, die auch in anderen kortikalen Arealen untersucht und bei TMS-Experimenten beachtet werden sollte.

5. Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Bestimmung von Schwellenwerten mit der TMS und die sich daraus ableitenden Einschätzung kortikaler Exzitabilität. Als wichtiger Parameter hierfür gilt MT, die motorische Schwelle, die mit Hilfe der TMS bestimmt werden kann. Wir verwendeten dazu ein bereits veröffentlichtes Messverfahren (Kammer et al., 2000). Ausgehend von dem Verfahren im motorischen System haben wir eine neue Messmethode für den visuellen Kortex entwickelt. Diese Methode ermöglicht es uns, die Exzitabilität der beiden Kortexareale zu vergleichen.

In unseren Experimenten, die jeweils mit zwei verschiedenen Stimulationsgeräten durchgeführt wurden, variierten wir die Richtung des im Gehirn induzierten Stroms, die stimulierte Hemisphäre und äußere Faktoren wie die Luminanz des Hintergrundes.

Als wesentliches Ergebnis unserer Messungen zeigte sich, dass es im visuellen Kortex, wie im motorischen, eine Vorzugsstromrichtung gibt. Die Schwellenwerte sind signifikant niedriger, wenn der induzierte Strom von lateral nach medial, also horizontal und senkrecht zum Interhemisphärenspalt fließt. Die Schwellen bei entgegengesetzter Stromrichtung liegen im Mittel 20% höher. Dieser Stromrichtungseffekt tritt unabhängig von der Hemisphäre und vom Stimulationsgerät auf. Die Luminanz des Hintergrundes (Dunkelheit bis 3200 cd/m²) hat keinen Einfluß auf die visuellen Schwellenwerte. Im Gegensatz zum „hot spot“ des Motorkortex gibt es im visuellen ein mehrere Quadratzentimeter umfassendes Areal, über dem sehr ähnliche Schwellenwerte bestimmt werden können. Als Entstehungsort der Phosphene kommen aufgrund des relativ großen Areals, über dem man sie auslösen kann und auch wegen ihres wenig komplexen Erscheinungsbildes, am ehesten kortikale Fasern in Frage, die von V2-V4 zurück nach V1 projizieren. Die Schwellenwerte der Motorik und der Phosphene wahrnehmung zeigten sich als konstante Parameter und ließen sich trotz großer interindividueller Unterschiede auch nach längerer Zeit (4-6 Monate bzw. 18 Monate) gut reproduzieren. MT und PT zeigten jedoch keine Korrelation. Man kann durch Messung der einen Schwelle keine sichere Aussage über die Exzitabilität des gesamten Kortex treffen. Dies stellt die bisher übliche Verfahrensweise bei repetitiver TMS in Frage. Dabei wird unabhängig vom stimulierten Areal die individuelle motorische Schwelle als Kalibrierungswert für die Stimulationsintensität herangezogen.

6. Literaturverzeichnis

- Afra, J., Mascia, A., Gérard, P., Maertens de Noordhout, A.M., Schoenen, J. (1998)
 Interictal cortical excitability in migraine: a study using transcranial magnetic stimulation of motor and visual cortices
 Annals of Neurology 44: 209-215.
- Amassian, V.E., Eberle, L., Maccabee, P.J., Cracco, R. (1992)
 Modelling magnetic coil excitation of human cerebral cortex with a peripheral nerve immersed in a brain-shaped volume conductor: the significance of fibre bending in excitation
 Electroencephalography and clinical Neurophysiology 85: 291-301
- Amassian, V.E., Cracco, R.Q., Maccabee, P.J., Cracco, J.B., Rudell, A., Eberle, L. (1989)
 Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex
 Electroencephalography and clinical Neurophysiology 74: 458-462.
- Amassian, V.E., Maccabee, P.J., Cracco, R.Q., Cracco, J.B., Somasundaram, M., Rothwell, J.C., Eberle, L., Henry, K., Rudell, A.P. (1994)
 The polarity of the induced electric field influences magnetic coil inhibition of human visual cortex : implications for the site of excitation
 Electroencephalography and clinical Neurophysiology 93: 21-26.
- Amassian, V.E., Cracco, R.Q., Maccabee P.J., Cracco, J.B., Rudell, A.P., Eberle, L. (1998)
 Transcranial magnetic stimulation in study of the visual pathway
 Journal of Clinical Neurophysiology 15: 288-304.
- Ashbridge, E., Walsh, V., Cowey, A. (1997)
 Temporal aspects of visual search studied by transcranial magnetic stimulation
 Neuropsychologia 35: 1121-1131.
- Aurora, S.K., Ahmad, B.K., Welch, K.M.A., Bhardhwaj, P., Ramadan, N.M. (1998)
 Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine
 Neurology 50: 1111-1114.
- Aurora, S.K., Welch, K.M.A. (1999)
 Phosphene generation in migraine
 Annals of Neurology 45: 416.
- Barker, A.T., Freeston, I.L., Jalinous, R., Merton, P.A., Morton, H.B. (1985)
 Magnetic stimulation of the human brain
 Journal of Physiology, 369. 3P.

- Barker, A.T., Freeston, I.L., Jalinous, R., Jarratt, J.A. (1987)
Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system :
An introduction and the results of an initial clinical evaluation
Neurosurgery 20: 100-109.
- Barker, A.T., Garnham, C.W., Freeston, I.L. (1991)
Magnetic nerve stimulation : the effect on efficiency, determination of neural
membrane time constants and the measurement of stimulator output
Magnetic Motor Stimulation: Basic Principles and Clinical Experience (EEG
Suppl.43).
- Bickford, R.G., Fremming, B.D. (1965)
Neuronal stimulation by pulsed magnetic fields in animal and men
Int. Conf. Med. Electronics Biol. Eng. 112.
- Bohning, D.E. (1997)
Mapping transcranial magnetic stimulation (TMS) fields with MRI
Neuroreport 8: 2535-2538.
- Boroogerdi B, Meister IG, Foltys H, Sparing R, Cohen LG, Topper R. (2002)
Visual and motor cortex excitability: a transcranial magnetic stimulation study.
Clin Neurophysiol. 113:1501-1504.
- Boroogerdi, B., Prager, A., Muellbacher, W., Cohen. L.G. (2000)
Reduction of human visual cortex excitability using 1-Hz transcranial magnetic
stimulation
Neurology 54: 1529-1531.
- Brasil-Neto, J.P., Cohen, L.G., Panizza, M., Nilsson, J., Roth, B.J., Hallett, M. (1992)
Opimal Focal Transcranial Magnetic Activation of the Human Motor Cortex :
Effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus
intensity
Journal of Clinical Neurophysiology 9: 132-136.
- Brindley, G.S., Lewin, W.S. (1968)
The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex
Journal of Physiology 196: 479-493.
- Broca, P. (1861)
Nouvelle observation d'aphémie produite par une lésion de la moitié postérieure
des deuxième et troisième circonvolutions frontales.
Bulletins de la Société Anatomique de Paris 36: 398-407. (Zitat aus "Classic
Cases in Neurophysiology", Code, C.; Wallesh, C.-W., Joannette, Y. and Roch
Lecours, A., Psychology Press).

- Caramia, M.D., Gigli, G., Iani, C., Desiato, M.T., Diomedi, M., Palmieri, M.G., Bernardi, G. (1996)
Distinguishing forms of generalized epilepsy using magnetic brain stimulation
Electroencephalography and clinical Neurophysiology 98: 14-19.
- Chiba, A., Nakanishi, H., Chichibu, S. (1998)
Characteristics of muscular contraction caused by magnetic stimulation
NeuroReport 9: 2903-2905.
- Classen, J., Knorr, U., Werhahn K.J., Schlaug, G., Kunesch, E., Cohen L.G., Seitz, R.J., Benecke, R. (1998)
Multimodal output mapping of human central motor representation on different spatial scales
Journal of Physiology (London) 512: 163-179.
- Claus, D., Murray, N.M.F., Spitzer, A., Flügel, D. (1990)
The influence of stimulus type on the magnetic excitation of nerve structures
Elektroencephalography and clinical Neurophysiology 75: 342-349.
- Corthout, E., Uttl, B., Walsh, V., Hallet, M., Cowey, A. (1999)
Timing of activity in early visual cortex as revealed by transcranial magnetic stimulation
NeuroReport 10: 2631-2634.
- d'Arsonval, A. (1896)
Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences
Comptes Rendus 3: 450-451.
- Day, B.L., Dressler, D., Maertens de Nordhout, A., Marsden, C.D., Nakashima, K., Rothwell, J.C., Thompson, P.D. (1989)
Electric and magnetic stimulation of the human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses
Journal of Physiology 412: 449-473.
- deCarvalho, M., Miranda, P.C., Jardim, L., Gabriel, F., Falcao, F. (1999)
Reproducibility of corticomotor threshold : some observations
Muscle & Nerve 22: 538-548.
- Di Lazzaro, V., Rothwell, J.C., Oliviero, A., Profice, P., Insola, A., Mazzone, P., Tonali, P. (1999)
Intracortical origin of the short latency facilitation produced by pairs of threshold magnetic stimuli applied to human motor cortex
Exp. Brain Research 129: 494-499.
- Dobelle, W.H. (2000)
Artificial vision for the blind by connecting a television camera to the visual cortex
American Society of Artificial Internal Organs 46: 3-9.

- Epstein, B. und Zangladze, A.
Magnetic coil suppression of extrafoveal visual perception using disappearance targets
J. Clin. Neurophysiology 13: 242-246.
- Epstein CM, Verson R, Zangaladze A. (1996)
Magnetic coil suppression of visual perception at an extracalcarine site.
J. Clin Neurophysiol. 13:247-252.
- Epstein, C.M., Schwartzberg, D.G., Davey, K.R., Sudderth, D.B. (1990)
Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans
Neurology 40: 666-670.
- Fuhr, P., Cohen, L.G., Roth, B.J., Hallett, M. (1991)
Latency of motor evoked potentials to fokal transcranial stimulation varies as a function of scalp positions stimulated
Electroencephalography and clinical Neurophysiology 8: 81-89.
- George, M.S., Wassermann, E.M., Williams, W.A., Steppel, J., Pascual-Leone, A., Basser, P., Hallett, M., Post, R.M. (1996)
Changes in mood and hormon level after rapid-rate trancranial magnétic stimulation of prefrontal cortex
J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 8: 172-180.
- Gescheider, G.A., (1997)
Psychophysics: the fundamentals
Mahwah, NJ; London: Lawrence Erlbaum Associates.
- Hallett, M. (2000)
Transcranial magnetic stimulation and the human brain
Nature 406: 147-150.
- Hess, C.W., Mills, K.R., Murray, N.M., Schriefer, T.N. (1987)
Magnetic brain stimulation: central motor condiction studies in multiple sclerosis
Annals of Neurology 22: 744-752.
- Hess, C.W., Mills, K.R., Murray, N.M., Schriefer, T.N. (1987)
Excitability of the human motor cortex is enhanced during REM sleep.
Neuroscience Letters 1987; 82: 47-52.
- Hill, A.C., Davey, N.J., Kennard, C. (2000)
Current orientation induced by magnetic stimulation influences a cognitive task.
Neuroreport 11: 3257-3259.

- Ilmoniemi, R.J., Ruohonen, J., Karhu, J. (1999)
Transcranial magnetic stimulation – a new tool for imaging the brain
Crit. Rev. Biomed. Eng. 27: 241-284.
- Izumi, S.-I., Koyama, Y., Furukawa, T., Ishida, A. (2000)
Effect of antagonistic voluntary contraction on motor responses in the forearm
Clinical Neurophysiology 111: 1108-1014.
- Kammer, T., Beck, S., Thielscher, A., Laubis-Herrmann, U., Topka, H. (2001a)
Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study
comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types
Clinical Neurophysiology 112: 250-258.
- Kammer, T., Beck, S., Erb, M., Grodd, W. (2001b)
The influence of current direction on phosphene thresholds evoked by
transcranial magnetic stimulation
Clinical Neurophysiology 112: 2015-2021.
- Kammer, T., Beck, S. (2002)
Phosphene thresholds evoked by transcranial magnetic stimulation are
insensitive to short-lasting variations in ambient light
Experimental Brain Research 145: 407-410.
- Kastner, S., Demmer, I., Ziemann U. (1998)
Transient visual field defects induced by transcranial magnetic stimulation over
human occipital pole
Exp. Brain Res. 118: 19-26.
- Kozel, F.A., Nahas, Z., deBrux, C., Molloy, M., Lorberbaum, J.P., Bohning, D., Risch,
S.C., George, M.S. (2000)
How coil-cortex distance relates to age, motor threshold, and antidepressant
response to repetitive transcranial magnetic stimulation
Neuropsychiatry Clin. Neuroscience 12: 376-384.
- LeRoy, C. (1755)
Où l'on rend compte de quelques tentatives que l'on a faites pour guérir
plusieurs maladies par l'électricité
Hist. Acad. Roy Sciences (Paris), Mémoires math. phys. 60: 87-95.
- Maccabee, P.J., Amassian, V.E., Eberle, L.P., Cracco R.Q. (1993)
Magnetic coil stimulation of straight and bent amphibian and mammalian nerve
in vitro : Locus of excitation
Journal of Physiology 460: 201-219.

- Maccabee P.J., Nagaradjan S.S., Amassian V.E., Durand D.M., Szabo A.Z., Ahad A.B., Cracco R.Q., Lai, K.S., Eberle, L.P. (1998)
Influence of pulse sequence, polarity and amplitude on magnetic stimulation of human and porcine peripheral nerve
Journal of Physiology 513.2: 571-585.
- Maeda, F., Keenan, J.P., Tormos, J.M., Topka, H., Pascual-Leone, A. (2000)
Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation
Clinical Neurophysiology 111: 800-805.
- Marg, E. (1991)
Magnetostimulation of vision : direct noninvasive stimulation of the retina and the visual brain
Optometry and Vision Science 68: 427-440.
- Marg, E., Rudiak, D. (1994)
Phosphenes induced by magnetic stimulation over the occipital brain : description and probable site of excitation
Optometry and Vision Science 71: 301-311.
- McRobbie, D., Foster, M.A. (1984)
Thresholds for biological effects of time-varying magnetic fields
Clin. Phys. Physiol. Meas. 5: 67-78.
- Meada, F., Keenan, J.P., Tormos, J.M., Topka, H., Pascual-Leone, A. (2000)
Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation
Clinical Neurophysiology 111: 800-805.
- Merton PA, Morton HB. (1980)
Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject.
Nature. 285: 227.
- Meyer, G. (1987)
Forms and Spatial Arrangement of Neurons in the Primary Motor Cortex of Man.
Journal of Comparative Neurology 262:402-428.
- Meyer, B.-U., Diehl, R., Steinmetz, H., Britton, T.C., Benecke, R. (1991)
Magnetic stimuli applied over motor and visual cortex: influence of coil position and field polarity on motor responses, phosphenes and eye movements
Magnetic Motor Stimulation: Basic Principles and Clinical Experience (EEG Suppl.43).
- Mills, K.R., Boniface, S.J., Schubert, M. (1992)
Magnetic brain stimulation with a double coil : the importance of coil orientation
Electroencephalography and clinical Neurophysiology 85: 17-21.

- Mills, K.R., Nithi, K.A. (1996)
Corticomotor threshold to magnetic stimulation : normal values and repeatability
Muscle & Nerve 570-576.
- Muellbacher, W., Ziemann, U. Boroojerdi, B., Hallett, M. (2000)
Effects of low-frequency transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic motor behavior
Clinical Neurophysiology 111: 1002-1007.
- Mulleners, W.M., Chronicle, E.P., Vredeveld, J.W., Koehler, P.J. (1999)
Cortical Excitability in Migraine
Annals of Neurology 45: 415-416.
- Nagaradjan, S.S., Durand D.M., Hsuing-Hsu, K. (1997)
Mapping location of excitation during magnetic stimulation: Effects of coil position
Annals of Biomedical Engineering 25: 112-125.
- Niehaus, L., Meyer, B.-U., Weyh, T. (2000)
Influence of pulse configuration and direction of coil current on excitatory effects of magnetic motor cortex and nerve stimulation
Clinical Neurophysiology 111: 75-80.
- Niewiadomska, M., Wochnik-Dyjas, D., Glazowski, C. (1998)
Cortical excitability threshold for distal limb muscles in transcranial magnetic stimulation. Method – normative values
Acta Neurobiol. 58: 69-77.
- Pascual-Leone, A., Gates, J.R., Dhuna, A. (1991)
Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation.
Neurology 41:697-702.
- Pascual-Leone, A., Grafmann, J., Hallett, M. (1994)
Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit learning
Science 263: 1287-1289.
- Pascual-Leone, A., Tarazona, F., Keenan, J., Tormos, J.M., Hamilton, R., Catala, M.D. (1999)
Transcranial magnetic stimulation and neuroplasticity
Neuropsychologia 37: 207-217.
- Paus, T., Jech, R., Thompson, C.J., Comeau, R., Peters, T., Evans, A.C. (1997)
Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the cerebral cortex
J. Neuroscience 179: 3178-3184.

- Pennfield, W. und Boldrey, E. (1937)
Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation
Brain 60: 389-443.
- Penfield, W. und Rasmussen, T. (1950)
The cerebral cortex of man
A clinical study of localization of function
The Macmillan Company, New York 1950
- Potts, G.F., Gugino, L.D., Leventon, M.E., Grimson, W.E.L., Kikinis, R., Cote, W., Alexander, E., Anderson, J.E., Ettinger, G.J., Aglio, L.S., Shenton, M.E. (1998)
Visual hemifield mapping using transcranial magnetic stimulation coregistered with cortical surfaces derived from magnetic resonance images
Journal of clinical Neurophysiology 15: 344-350.
- Pridmore, S. Fernandes Filho, J.A., Nahas, Z., Liberatos, C., George, M.S. (1998)
Motor Threshold in Transcranial Magnetic Stimulation : A Comparison of a Neurophysiological method and a visualization of movement method
The Journal of ECT 14: 25-27.
- Ray, P.G., Meador, K.J., Epstein, C.M., Loring, D.W., Day, L.J. (1998)
Magnetic stimulation of visual cortex : Factors influencing the perception of phosphenes
Journal of Clinical Neurophysiology 15: 351-357.
- Ray, J., McNamara, B. und Boniface S. (2002)
Aquisition and expression of proximal and distal upper limb stimulus-response curves to transcranial magnetic stimulation
Muscle and Nerve 25: 202-206
- Rossini, P.M., Barker, A.T., Berardelli, A., Caramia, M.D., Caruso, G., Cracco, R.Q., Dimitrijevic, M.R., Hallett, M., Katajama, Y., Lücking, C.H., Maertens de Nordhout, A.L., Marsden, C.D., Murray, N.M.F., Rothwell, J.C., Swash, M., Tomberg, C. (1994)
Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an INFC committee.
Electroencephalography clin. Neurophysiology 91: 79-92.
- Roth, B.J., Basser, P.J. (1990)
A model of the stimulation of a nerve fibre by elektromagnetic induction
IEEE transactions on biomedical engineering, 37: 588-597.

- Sakai, K., Ugawa, Y., Terao, Y., Hanajima, R., Furabayashi, T. und Kanazawa, I. (1997)
 Preferential activation of different I-waves by transcranial magnetic stimulation with a figure-of-eight shaped coil
 Experimental Brain Research 113: 24-32.
- Schmidt, E.M., Bak, M.J., Hambrecht, F.T., Kufta, C.V., O'Rourke, D.K., Vallabhanath, P. (1996)
 Feasibility of a visual prosthesis for the blind based on intracortical microstimulation of the visual cortex
 Brain 119: 507-522.
- Schoenen, J., de Noordhout, A.M., Afra, J. (1999)
 Reply
 Annals of Neurology 45: 417.
- Steward, L.M., Walsh, V., Rothwell, J.C. (2001)
 Motor and phosphene thresholds : a transcranial magnetic stimulation correlation study
 Neurophysiologia, 39: 415-419.
- Walsh, V., Cowey, A. (2000)
 Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience
 Neuroscience Reviews 1: 73-79.
- Wassermann, E. (1998)
 Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the international workshop on the safety of repetitive transcranial Magnetic stimulation, June 5-7, 1996
 Elektroencephalography and clinical Neurophysiology 108: 1-16.
- Werhahn, K.J., Wiseman, K., Herzog, J., Förderreuther, S., Dichgans, M., Straube, A. (2000)
 Motor cortex excitability in patients with migraine with aura and hemiplegic migraine
 Cephalgia, 20: 45-50.
- Wu, L., Goto, Y., Taniwaki, T., Kinukawa, N. und Tobimatsu, S. (2002)
 Different patterns of excitation and inhibition of the small hand and forearm muscles from magnetic brain stimulation in humans
 Clinical Neurophysiology 113; 1286-1294
- Ziemann, U., Rothwell, J.C: (2000)
 I-waves in motor cortex
 Journal of Clinical Neurophysiology 17: 397-405.

7. Abkürzungsverzeichnis

a-p	antero-posterior
APB	M. abductor pollicis brevis
EEG	Elektroenzephalogramm
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
l-m	latero-medial
m-l	medio-lateral
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI	maximale Stimulationsintensität
MT	Motorschwelle
p-a	posterioro-anterior
PET	Positronenemissionstomographie
PT	Phosphenschwelle
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SMAP	Summenmuskelaktionspotential
TMS	transkranielle Magnetstimulation

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Beck
Vorname	Sandra Christine
Geburtsdatum	31.März 1976
Geburtsort	Rottweil am Neckar
Staatsangehörigkeit	deutsch
Vater	Dietrich Beck, Grund- und Hauptschullehrer
Mutter	Marianne Beck, geb. Merz, Verwaltungsleiterin

Schulbildung

1982-1986	Grundschule, Maximilian-Kolbe Schule, Rottweil-Hausen
1986-1995	Leibniz-Gymnasium, Rottweil

Hochschulbildung

1995-1997	Studium der Medizin an der Humboldt-Universität, Berlin Ärztliche Vorprüfung in Berlin 09/97
1997-2002	Studium der Medizin an der Eberhard-Karls-Universität, Tübingen
1998	Erstes Staatsexamen in Tübingen
2001	Zweites Staatsexamen in Tübingen
26.11.2002	Drittes Staatsexamen in Sindelfingen

Promotion

1998-2002	Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik in Tübingen
-----------	---

Veröffentlichungen

- *Kammer, T. and S. Beck*: Phosphene thresholds evoked by transcranial magnetic stimulation are insensitive to short-lasting variations in ambient light. *Experimental Brain Research* 145: 407-410 (2002)
- *Kammer, T., S. Beck, A. Thielscher, U. Laubis-Herrmann and H. Topka*: Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clinical Neurophysiology* 112: 250-258 (2001)
- *Kammer, T., S. Beck, M. Erb and W. Grodd*: The influence of current direction on phosphene thresholds evoked by transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology* 112: 2015-2021 (2001)